LES SPIROCHÈTES

EN PATHOLOGIE HUMAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. DEBOVE.
Professeurs	**MM.**
Anatomie	POIRIER.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	G. POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des Maladie des enfants	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. TERRIER. BERGER RECLUS.
Clinique ophthalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	PINARD. BUDIN.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ.	LEGRY.	PROUST.
BEZANÇON.	DUVAL.	LEGUEU.	RENON.
BRANCA.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL, chef
BROCA, ANDRÉ.	GOUGET.	MAILLARD.	des trav. anat.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	TEISSIER.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	THIROLOIX.
CUNEO.	LABBÉ.	MERY.	VAQUEZ.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	WALLICH.

Chef des travaux anatomiques : M. RIEFFEL, agrégé.

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

UNIVERSITÉ DE PARIS. — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1906 — N° 158

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 15 Février 1906 à 1 heure.

PAR

DRAG. POPOVITCH

Ancien externe des hôpitaux de Paris

LES SPIROCHÈTES

EN PATHOLOGIE HUMAINE

Président. . .	M. CORNIL, *professeur.*
Juges . . .	MM. BROUARDEL, *professeur.*
	DUPRÉ, *agrégé.*
	BEZANÇON, *agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

G. JACQUES, ÉDITEUR

14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1906

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR Aug. BROCA

Agrégé

Chirurgien de l'Hôpital des Enfants malades

Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR H. CHAPUT

Chirurgien de l'Hôpital Laribosière

Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR MARFAN

Agrégé

Médecin de l'Hôpital des Enfants malades

Chevalier de la Légion d'honneur

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CORNIL

Membre de l'Académie de médecine

Officier de la Légion d'honneur

FAIBLE TÉMOIGNAGE DE PROFONDE RECONNAISSANCE

AVANT-PROPOS

Sur les conseils de notre ami, M. le docteur Deguy, nous avions commencé ce travail, en vue de faire notre thèse inaugurale, bien avant la découverte sensationnelle du spirochète pallida par MM. Schaudinn et Hoffmann. Notre but était de grouper et de passer en revue, nous basant sur des observations personnelles, cela va sans dire, toutes les affections dont l'agent pathogène est un microorganisme du groupe des spirochètes, et celles où ils prédominent d'une façon manifeste. Ensuite, nous avions l'intention de dégager nettement le groupe des spirochètes jouant un rôle quelconque en pathologie humaine, de celui des spirilles. Car, au moment où nous avions commencé nos recherches, parmi les spirilles étaient rangés les microorganismes présentant des tours de spires ou non. Or, au point de vue morphologique, comme biologique de ces parasites, il y a lieu de distinguer les spirilles des spirochètes. Les premiers, à l'état vivant, se déplacent dans le liquide approprié à la façon d'un poisson dans l'eau : les mouvements se font sur un même plan ; tandis que les seconds, en se déplaçant, décrivent des mouvements analogues à ceux que ferait un ressort à boudin en se tendant et en se détendant. Les spirilles fixés et colorés, ne prennent pas que la forme hélicoïde ; ils sont caractérisés encore par la présence aux deux extrémités de bouquets de cils souvent groupés en tresse. Par contre, les spirochètes après fixation et coloration prennent toujours l'aspect hélicoïde qui est du reste, bien visible pendant leur mouvement, et jamais on n'a pu observer des bouquets de cils à leurs extrémités. Nous nous étions également proposé, vu

es caractères morphologiques et biologiques de ces deux groupes microbiens, les appeler spirochétoses au lieu de spirilloses, dénomination impropre sous laquelle étaient rangées soit des affections humaines (fièvre récurrente, affections ulcéro-membraneuses bucco-pharyngées spirochètes, etc.), soit des infections observées chez des animaux (spirochétoses des oies, des poules, des bœufs et des moutons). Bien que sachant tout à fait mauvaise cette dénomination « spirillose », beaucoup d'auteurs continuaient à l'employer, ne voulant sans doute pas rompre avec la tradition et l'usage. Cependant, si l'on devait se conformer à la tradition, nous devrions encore écrire une spirille, comme les premiers observateurs des spirochètes dans la fièvre récurrente par exemple.

Mais les récents travaux de Schaudinn sur l'agent pathogène présumé de la syphilis, et de nombreux travaux d'autres auteurs qui l'ont imité, ont, non seulement appelé l'attention du monde savant sur le parasite de la syphilis, ils ont encore eu pour conséquence de jeter un jour nouveau sur les caractères morphologiques et biologiques des spirochètes. Ces travaux ont remis à l'ordre du jour l'étude du spirochète et l'ont rendue plus palpitante, si nous pouvons nous exprimer ainsi. L'étude de ce groupe microbien est devenue intéressante encore par les difficultés que rencontrent les chercheurs pour mettre ces microorganismes en évidence, par l'obscurité qui règne sur leur rôle pathogénique, vu que personne jusqu'à présent, n'a réussi à les cultiver. Il y avait eu un moment où les études bactériologiques avaient un peu fléchi, ou pour nous mieux exprimer, elles avaient diminué l'élan et l'enthousiasme qu'elles avaient, et à juste raison, rencontré lors de leur avènement. Maintenant que la technique tinctoriale concernant les spirochètes est mieux connue, voilà un champ d'études, vaste et nouveau, qui s'ouvre aux bactériologistes et aux médecins. Voilà de nouvelles victoires à remporter, assurément difficiles, mais d'autant plus glorieuses.

Pour nous, nous serions très heureux si, par ce modeste travail, nous avions pu, en faisant un tout dans la mesure de nos forces et en rassemblant des connaissances sur le groupe

des spirochètes, aider et faciliter les travaux qui vont surgir après la découverte de Schaudinn et Hoffmann.

Arrivé au tournant de la route facile que nous avons suivie jusqu'à présent, sous la direction de nos maîtres des hôpitaux et de la Faculté, qu'il nous soit permis de leur exprimer publiquement toute notre gratitude pour nous avoir aidé à pouvoir endosser, avec sérénité, la responsabilité très grande que comporte l'art de guérir. C'est grâce à leur enseignement lucide et clair que nous espérons pouvoir porter ce fardeau trop lourd pour nos faibles épaules. Dépaysé, déraciné, nous avons toujours trouvé auprès de nos maîtres, l'accueil bienveillant et l'indulgence sans bornes. Nous prions M. Routier, chirurgien de l'hôpital Necker, notre premier maître dans les études médicales, d'agréer toute notre gratitude pour son enseignement clair et précis de la chirurgie contemporaine, il nous a donné l'exemple de son sang-froid, de la précision dans le diagnostic et de la sûreté dans ses opérations.

Que M. le docteur Lucas Championière, chirurgien honoraire des hôpitaux, M. le professeur Landouzy, M. le docteur Moutard-Martin, médecin de la Charité, M. le docteur Sébileau, agrégé et chirurgien des hôpitaux, M. le docteur Lombard oto-rhino-laryngologiste des hôpitaux. MM. les docteurs Champetier de Ribes et Bouffe de Saint-Blaise, accoucheurs des hôpitaux soient assurés de notre profonde reconnaissance.

Nous prions M. A. Broca, agrégé et chirurgien à l'hôpital des Enfants-Malades, qui nous a toujours témoigné une vive sympathie et a bien voulu s'intéresser à nous, même lorsque nous avions quitté son service, de vouloir bien accepter ce faible témoignage de notre profonde gratitude.

M. le docteur Chaput, chirurgien de l'hôpital Lariboisière, nous a admis deux fois dans son service, et a été toujours bon pour nous. Nous saisissons cette occasion de lui exprimer toute notre reconnaissance pour sa bonté, son indulgence et son enseignement clair et précis.

Lorsque nous serons installé dans quelque montagne de Serbie, loin de tout centre scientifique, c'est alors que nous pourrons

apprécier toute la valeur de l'enseignement clinique qui nous a été donné par M. le docteur Marfan, agrégé et médecin aux Enfants-Malades. Nous le prions de vouloir bien agréer toute notre gratitude pour son indulgence sans bornes.

M. le docteur Deguy nous a donné le sujet de ce travail et, pour la rédaction, il n'a ménagé ni son temps ni ses conseils éclairés. C'est lui qui a guidé nos premiers pas dans les études bactériologiques. Nous le prions de retenir que nous lui garderons toujours un souvenir affectueux.

Nous remercions M. le docteur Macaigne agrégé, qui nous a donné des notions indispensables de bactériologie, ainsi que M. le docteur Levaditi de l'Institut Pasteur de Paris qui par sa bienveillance nous a facilité des recherches bibliographiques.

M. le professeur Cornil nous a fait un très grand honneur en acceptant la présidence de notre thèse inaugurale. Nous le prions d'agréer nos remerciements les plus vifs.

INTRODUCTION

Nous avons divisé ce travail en trois chapitres. Dans le premier, nous avons traité du spirochète d'Obermeier, ses caractères morphologiques et biologiques ; ensuite, d'après les travaux les plus autorisés et les plus récents, nous avons essayé d'exposer la réaction générale de l'organisme envers cet agent pathogène et de préciser quelques points concernant son mode de transmission par l'intermédiaire des insectes. Il est tout indiqué et rationnel qu'une maladie dont l'agent, dans une période de son évolution, vit dans le sang, soit transmis d'un malade à l'autre par les insectes suceurs de sang (punaise, poux, les puces probablement au cours des épidémies européennes, et les tiques dans les régions tropicales).

Dans le second chapitre, nous avons traité l'action pathogène du spirochète et de son associé le bacille fusiforme décrits par M. Vincent. Pour des raisons qui sont exposées dans ce chapitre nous avons cru utile de donner à ces agents leur vrai nom et à l'encontre de M. H. Vincent et d'autres auteurs d'appeler spirochète son spirille.

Notre travail portant le titre : *les spirochètes en pathologie humaine*, il nous a semblé rationnel de décrire avec plus de détails les caractères des spirochètes et de ne pas nous étendre sur la description de ceux du bacille fusiforme. Enfin, cette association de spirochètes et de fusiformes ne se manifestant pas exclusivement dans les affections ulcéro-membraneuses bucco-pharyngés, nous avons exposé sommairement aussi leur action pyogène : abcès péribuccaux, carie dentaire, tartre mou

pyorrhée alvéolaire, et abcès à distance pyélo-néphrite, balano-posthite érosive etc.

Et, dans le troisième enfin, nous avons exposé et passé en revue les récents travaux ayant pour sujet l'étude du spirochète pallida : sa présence presque constante dans les lésions syphilitiques primaires, secondaires et héréditaires, en nous appuyant sur quelques observations et constatations personnelles.

CHAPITRE PREMIER

LE SPIROCHÈTE DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE

La fièvre récurrente est la première en date dont l'agent pathogène fut découvert et décrit par Obermeier, prosecteur à l'hôpital de la Charité de Berlin, le 26 février 1873 ; cette spirochète est également la première où l'on réussit l'inoculation de l'homme au singe.

Après de nombreuses observations, Obermeier arriva enfin à fixer exactement la morphologie de cet organisme. Il se présente sous la forme filiforme, effilé aux deux extrémités ; très mobile, se mouvant en ressort de montre, par progression et en décrivant des spirales. Ces spirochètes conservent assez longtemps leur mobilité ; 15 jours dans le sang *in vitro* à la température de 16° à 22° (Heydenreich) ; 10 jours dans le tube digestif de sangsue (Karlinski). M. Gabritchewsky trouve que la mobilité des spirochètes, dans le sang *in vitro*, varie suivant le moment de la prise du sang (6 jours et quelques heures). M. Metchnikoff, dans ses premières recherches (1887) trouve une moyenne de 7 jours ; plus tard (1896), M. Loukianoff lui ayant expédié de Saint-Pétersbourg, des sangsues gorgées de sang de malades pendant l'accès, malgré la rapidité du transport (3 jours à peine). M. Metchnikoff n'a pas réussi à transmettre la maladie aux singes bien qu'il constata la mobilité parfaite des spirochètes. Ce fait prouve d'une façon indiscutable que la mobilité des spirochètes ne correspond ni à leur vitalité, ni surtout à leur virulence.

D'après MM. Metchnikoff et R. Koch, la reproduction se fait par division transversale : les deux moitiés se séparant l'une de

l'autre grâce aux mouvements qui leur sont propres. M. Blanchard émet une hypothèse contraire : d'après lui la multiplication se ferait par la division longitudinale. Jamais on n'a observé de spores.

Fixés et colorés, ces microorganismes se présentent sous la forme enroulée en spirale et effilés aux extrémités ; les tours de spire sont petits, peu profonds, se succédant très régulièrement les uns aux autres, ils sont gracieux suivant l'expression de M. Soudakevitch. Ils présentent une épaisseur de moins de 1 μ; leur longueur atteint en moyenne 12 à 13 μ, parfois plus (jusqu'à 120 μ), parfois moins comme chez des malades qui ont, en même temps, des accès palustres. Sur une préparation étalée du sang de ces derniers, les spirochètes se présentent sous la forme d'un bâtonnet incurvé ou ne forment que 2-3 tours de spire. Il semble donc que le paludisme empêche en quelque sorte le développement des spirochètes d'Obermeier, et que le sang des paludiques ne soit pas un terrain propice à ceux-ci. Il aurait été désirable qu'on précisât un peu plus profondément les relations qui existent sans doute entre ces deux germes morbides.

Karlinsky, en employant la méthode de Löffler aurait constaté des cils vibratiles (4) aux extrémités des spirochètes. M. Metchnikoff qui a donné une description détaillée du spirochète d'Obermeier, affirme ne les avoir jamais observés ; pour lui les cils vibratiles ne sont autre chose que de l'albumine coagulée grâce à un défaut de technique.

Les spirochètes existent dans le sang dès le début de l'accès. Il est prouvé par des expériences sur les singes qu'ils commencent à apparaître dans le sang avant tout phénomène fébrile, le deuxième jour après l'inoculation (Caster, Koch, Metchnikoff, Soudakewitch, etc.), mais ils y sont peu nombreux. Leur nombre va en augmentant jusqu'au jour de la crise, et, quelques heures avant la crise, il atteint le maximum. Pendant la période d'apyrexie, ils disparaissent complètement de la circulation périphérique, et pour les trouver à ce moment-là on doit soit ponctionner la rate, soit aller les chercher dans les gros vaisseaux abdominaux. Ils réapparaissent dans la circulation générale au

moment de la rechute et leur nombre augmente avec le nombre de rechutes. C'est M. Morzutkowsky qui a fait une numération très complète des spirochètes au début du premier accès, pendant l'accès, le jour de la crise, avant l'apparition des sueurs, etc. M. Soudakewitch, au cours de ses expériences sur les singes, 10 heures après la crise, ne trouva pas de trace de spirochète dans le sang. Mais si, dans la majorité des cas, les spirochètes disparaissent de la circulation périphérique, aussitôt après les sueurs, il y a des cas où ils persistent même dans cette période d'apyrexie (Naunyn); ce sont des cas où la défervescence thermique se fait progressivement, par lysis.

Aucun doute ne peut s'élever sur les relations qui existent entre le spirochète et la fièvre récurrente. Dans tous les cas de fièvre récurrente et pendant l'accès, on a trouvé l'agent pathogène, le spirochète qu'on ne trouve dans aucune autre affection. D'autre part, on a transmis la maladie, par inoculation du sang retiré pendant l'accès, soit à l'homme (Munch sur lui-même, 1874), soit aux animaux : au chien (?) (Morzutkowsky, 1875), au singe (Caster, 1880 ; Koch, 1881 ; Metchnikoff, 1887, etc.). Les expériences ont permis à leurs auteurs, principalement à M. Metchnikoff, d'étudier d'une façon complète l'action de l'organisme sur les spirochètes et d'élucider toute la pathogénie de l'affection.

Au moment de l'accès, les spirochètes sont charriés par le courant sanguin dans tout l'organisme, puis après avoir atteint le maximum quelques heures avant la crise, ils disparaissent après la crise de la circulation périphérique. On est en droit de se demander que deviennent ces spirochètes dans l'intervalle des accès et quelle est la cause qui influe sur leur disparition soit temporaire, soit définitive ?

Ponfick, en 1874, avait essayé de répondre à la question. Il avait émis l'hypothèse que, au moment de la crise, les spirochètes sont entraînés, dans la rate, y séjournent dans l'intervalle des accès où ils y sont détruits. Mais ce n'était qu'une hypothèse vraisemblable, puisque la rate est augmentée de volume, et il n'avait pas réussi à y déceler des spirochètes.

Heidenreich (de Saint-Pétersbourg) se basant sur l'évolution de l'affection, avait émis l'opinion que les spirochètes sont détruits dans l'organisme par suite de l'élévation de la température de l'organisme. Cette opinion était encore basée, d'une part, sur ce que la crise est précédée d'une élévation thermique et de l'autre, les spirochètes mis dans le sang, en dehors de l'organisme restaient vivants 14 jours à la température de la chambre, mais périssaient ordinairement, au bout de 4-12 heures à la température de 40-41°

A cette opinion, on peut opposer les faits suivants. Il est des cas de fièvre récurrente où l'évolution clinique n'est pas aussi typique, où la température ne dépasse jamais 39°, et où la terminaison de l'accès ne s'effectue pas brusquement, et cependant les spirochètes n'en disparaissent pas moins de la circulation.

En 1881, Abrecht émit une autre opinion, se basant sur ce que le milieu de culture, sur lequel a poussé un microbe, empêche, au bout d'un certain temps, le développement de ce même microbe, il crut que des spirochètes étaient victimes de l'accumulation des produits de leur propre vie. Oui, mais sait-on si les spirochètes qu'on n'a pas encore cultivés se comportent comme des microbes dont on a pu étudier les différentes phases du développement sur un milieu de culture.

En 1887, M. Metchnikoff, en faisant des expériences sur des singes, démontra que les spirochètes subissent les phénomènes de phagocytose et que c'est dans la rate que s'accomplissent ces phénomènes. Au moment de la crise, les spirochètes sont entraînés dans la rate et là ils sont englobés par les microphages-leucocytes polynucléaires. La rate est l'organe destructeur des spirochètes ; et ce ne sont pas les cellules propres de la pulpe splénique à qui est dévolue la fonction destructive, mais bien aux leucocytes polynucléaires. Car, en effet, en examinant la rate dans l'intervalle des accès, on constate que ses cellules propres sont intactes ou qu'elles contiennent des spirochètes en petit nombre, tandis que les leucocytes, les vrais destructeurs en sont bourrés.

S'inspirant de ces données et ayant eu l'occasion de voir une

épidémie de fièvre récurrente, M. Soudakewitch, prosecteur d'anatomie pathologique à l'Université de Kieff, put vérifier ces faits et les établir sur une base très solide. Il fit des expériences sur des singes intacts et sur des singes dératés, auxquels il avait inoculé le sang des malades atteints de la fièvre récurrente.

Aussitôt après l'incubation, il se produit une leucocytose polynucléaire ; les spirochètes circulent librement dans le sang, d'autres commencent déjà à être englobés par les leucocytes à noyau polylobé (1, 3 et même 6 spirochètes dans un leucocyte). Les spirochètes, soumis à la phagocytose, au lieu de présenter leur ondulation caractéristique, « avaient l'aspect d'un fil long et droit ». En certains endroits, l'examen montrait des interruptions le long du fil, quelquefois des granulations fortement colorées soit sur le trajet du fil soit libres dans le protoplasme (fig. 2).

Mais ces phénomènes sont encore plus nets immédiatement avant la crise. Les spirochètes entraînés dans la rate, organe hématopoiétique par excellence, se rassemblent exclusivement à l'intérieur des corps de Malpighi, ils sont englobés par les microphages polynucléaires qui se chargent de leur destruction complète et définitive.

« Les organes, ni le sang, du troisième singe, sacrifié 10 heures après la crise, ne contenaient de spirochètes ».

Chez les singes dératés, au contraire, l'infection fut toujours mortelle, bien que l'un d'eux eût conservé une petite rate supplémentaire. Cette rate supplémentaire était considérablement hypertrophiée et ses corps de Malpighi criblés de spirochètes surtout les poches veineuses de la périphérie de ces derniers constituant ce que les différents auteurs ont appelé des lymphomes. Sur des préparations étalées du sang et sur des coupes d'organes de ce dernier (rate supplémentaire), M. Soudakewitch a constaté les mêmes phénomènes mais moins intenses. Sur des préparations du sang et des organes provenant du singe complètement dératé aucun phénomène de phagocytose n'a été observé ; par contre, tous les ganglions lymphatiques, organes hématopoéitiques de second ordre avaient subi une hypertrophie et une hyperplasie très marquée ainsi que la moelle des os qui « débor-

dait la coupe transversale du fémur » Il y a eu donc une ébauche de défense de l'organisme contre l'infection, puisque les organes hematopoéitiques avaient essayé de lutter, mais si faible que cette dernière a fini par vaincre.

Il ne peut donc y avoir de doute possible : c'est la rate qui se charge de détruire les spirochètes et tant qu'elle reste augmentée de volume, on peut craindre un nouvel accès. Ces phénomènes de phagocytose s'observent également chez l'homme, mais moins nettement, principalement parce qu'on ne peut pas faire un examen nécropsique de la rate au moment voulu, comme dans une expérience, et ensuite les auteurs qui ont eu l'occasion de le faire, se sont trouvés en présence d'autres lésions tout à fait indépendantes de la fièvre récurrente et à l'aide desquelles l'infection a triomphé de l'organisme humain.

M. Gabritchevsky, tout en acceptant comme réels, les phénomènes de phagocytose dans la fièvre récurrente, fait intervenir un autre facteur dans la destruction des spirochètes. Pour lui, il reste encore des questions qui ne peuvent être résolues par la simple phagocytose : pourquoi la phagocytose se manifeste-t-elle à une période déterminée de l'accès et quelle est la cause de la rechute ? Se basant sur les expériences et sur des observations que M. Pfeiffer a faites sur des animaux immunisés contre le choléra, il admet que « la destruction des spirochètes pendant la crise dépend probablement de l'accumulation dans le sang des substances bactéricides (anticorps) », analogues à celles que M. Ehrlich admet pour les substances antitoxiques. De ces multiples expériences, en faisant agir le sang, pris à différentes périodes de la fièvre récurrente, sur les spirochètes en dehors de l'organisme, M. Gabritchevsky tire la conclusion que, pendant toute la durée, l'organisme élabore des substances bactéricides qui atteignent leur maximum au moment de la crise ; parfois cette élaboration est très rapide. Ces substances bactéricides agissent sur les spirochètes en affaiblissant, en ralentissant leurs mouvements et les retenant dans les organes profonds (M. Wyssokovitch, tous les microbes affaiblis), principalement dans la rate, d'où la rechute. Le pouvoir bactéricide du sang est

affaibli après la crise, mais il augmente à chaque nouvel accès, d'où nouvelles rechutes et leur durée moindre que celle du premier accès. Enfin la guérison se fait parce que « les substances bactéricides deviennent de plus en plus stables et l'action de phagocytes de plus en plus efficaces ».

Mais alors, si le sang ou l'organisme tout entier est capable de sécréter des substances bactéricides, comment expliquer ce fait que le singe dératé n'a pas pu supporter l'infection ? M. Metchnikoff lui oppose encore un autre fait. Un singe est inoculé avec un peu de substance de la rate prélevée à un autre singe au moment de l'apyrexie. Ceci ne devrait pas se produire si les substances bactéricides existaient réellement dans le sang, car le singe n'a qu'un accès de la fièvre récurrente. Ensuite le phénomène de Pfeiffer se produit au début de la rencontre des microbes avec l'organisme, tandis que la destruction critique des spirilles a lieu à la fin de la rencontre (Metchnikoff).

Il semble donc que la phagocytose est tout et que les anticorps ne jouent aucun rôle dans la disparition des spirochètes de la fièvre récurrente. Mais l'esprit humain n'est pas comme celui du chien dont parle M. F. Le Dantec dans l'introduction de son traité de biologie, et ne s'endort pas sur un fait : il cherche à pénétrer dans l'intimité du phénomène.

Depuis la première communication de MM. Pfeiffer et Max sur l'existence des anticorps, les recherches, ayant pour but de préciser leur élaboration, se sont multipliées de différents côtés. A l'heure actuelle, l'existence des anticorps est certaine et il est établi que ce sont les divers organes leucopoïtiques qui élaborent les anticörps, ou encore mieux ce sont les leucocytes fabriqués par ces derniers qui sont la source principale, sinon exclusive, d'anticorps. Dans la fièvre typhoïde, ce sont les leucocytes de la rate, du thymus et surtout de la moelle osseuse qui sont la source principale d'anticorps ; et dans la fièvre récurrente c'est dans les leucocytes de la rate que sont contenus les anticorps dont la manifestation se produit au moment de la crise (Levaditi).

Méthodes de coloration

Coloration des spirochètes dans le sang

1° *Procédé de Gunter*

a. Sécher le frottis étalé en couche mince dans une étuve à 75° ; éviter de fixer à la flamme, la température uniforme de 75° est suffisante ; mais si l'on ne dispose pas d'une étuve à 75°, fixer par l'alcool.

b. Déposer sur le frottis ainsi préparé une forte goutte d'acide acétique en solution aqueuse et laisser en contact pendant 30 secondes environ, pour dissoudre l'hémoglobine des globules rouges.

c. Laver à l'eau, colorer au violet de gentiane aniliné d'Ehrlich pendant quelques secondes, sécher et monter dans le baume de Canada.

Les spirochètes et les noyaux de globules blancs apparaissent colorés en violet ; les globules rouges sont incolores.

2° *Procédé de Soudakewitch*

a. Fixer la préparation du sang, étalée en couche très mince, par l'acide osmique à 1/2 p. 100.

b. Colorer avec le violet de gentiane aqueux et traiter ensuite la préparation comme précédemment.

Ce procédé convient surtout pour l'étude détaillée des phénomènes de phagocytose.

Coloration des spirochètes dans les coupes d'organes

1° *Procédé de Nikifforoff*

a. Durcir les pièces dans le liquide de Müller, laver soigneusement à l'eau.

b. Série des alcools, xylol et inclusion à la paraffine.

c. Colorer les coupes pendant 24-48 heures à la température de laboratoire, dans un bain de la solution suivante :

Solution aqueuse saturée de bleu de méthylène.	10 cc.
Eau distillée	10 cc.
Solution alcoolique de tropœoline.	1 cc.
Solution de potasse à 1 p. 10	4 gouttes

d. Décolorer avec un mélange (parties égales) d'alcool et d'éther.

e. Eclaircir par l'essence de bergamote ou de girofle, passer au xylol et monter dans le baume de Canada.

Les préparations obtenues par ce procédé ne permettent pas toujours de voir distinctement tous les éléments du tissu et leurs rapports intimes avec les spirochètes. M. Soudakewitch, pour obvier à cet inconvénient, a eu recours à un autre procédé qui lui a donné des résultats des plus satisfaisants.

3° *Procédé de Soudakewitch*

a. Eviter l'inclusion des organes dans la paraffine, la celloïdine, ou gomme, mais faire l'examen sur des coupes d'organes durcis dans le liquide de Müller et ensuite dans l'alcool, et lavés à l'eau.

b. Colorer au carmin boriqué pendant 1-2 minutes.

c. Différencier dans le liquide décolorant de Orth (eau, 30 parties ; alcool, 70 parties ; acide chlorhydrique oficin, 1 partie).

d. Laver à l'eau.

e. Colorer pendant 12-14 heures dans une solution de bleu de méthylène phéniquée diluée avec de l'eau distillée (bleu de méthylène, 1 gr. ; alcool absolu, 10 gr. ; eau phéniquée à 5 0/0, 100 gr.).

f. Plonger pendant une seconde dans l'alcool à 95° coloré par le bleu de méthylène.

g. Eclaircir d'abord dans de l'huile d'aniline colorée, puis dans de l'huile d'aniline incolore..

h. Laver enfin dans l'essence de cèdre et monter au baume de Canada.

3° *Procédé de Romanowski*

a. On prépare une solution à 2 0/0 de bleu de méthylène médicinal pur, à laquelle on ajoute 5 0/0 de borax, et on la laisse mûrir pendant quelques semaines.

b. Mélanger pendant 1/4 ou 1/2 de minute intimement 2 parties de cette solution avec une partie d'éosine à 1 0/0 : il se forme une pellicule métallique à la surface ; on prend de ce colorant avec une pipette en soulevant la pellicule et on en porte quelques gouttes sur la préparation.

c. Laisser agir pendant deux minutes, parfois au bout d'une minute, si le bleu est vieux, la coloration est parfaite.

d. Laver à l'eau, passer à l'alcool à 75-90° pendant quelques secondes et revenir vite à l'eau. Sécher au papier buvard avant de monter dans le baume.

Ce procédé convient aux préparations étalées du sang ainsi qu'aux coupes, mais à la condition que l'épaisseur de celles-ci ne dépasse pas

5 μ et qu'on laisse sécher à l'air, avant de monter dans le baume, au lieu de passer par l'alcool et le xylol.

Pour mémoire, nous croyons devoir rappeler, assez brièvement, l'historique, l'étiologie et la symptomatologie de cette affection dont l'agent pathogène vient d'être décrit.

La fièvre récurrente(1) est décrite sous les noms les plus divers : fièvre à rechute, fièvre de famine, typhus récurrent, typhus à rechute, relapsing fever, ruckfalltyphus, hungertyphus, la typhoïde bilieuse de Griesinger (la forme grave de la fièvre récurrente), tick-fever.

A en croire Spittal, la fièvre récurrente aurait déjà été décrite par Hippocrate (livre III, *Des épidémies*). Mais il est possible que les accès de fièvre récurrente fussent confondus par le père de la médecine avec les accès paludéens. Du reste longtemps après jusqu'au commencement du XVIII^e^ siècle, elle était confondue avec d'autres maladies. Rotty (commencement du XVIII^e^ siècle, épidémie de typhus exanthématique en Irlande) est le premier qui donna une description ou plutôt il soupçonna une maladie distincte du typhus exanthématique. Quoi qu'il en soit, la fièvre récurrente fut séparée nettement du typhus exanthématique par Craigie et Henderson en 1842 au cours d'une épidémie en Irlande. La même année elle fut transportée en Ecosse. En 1847 et 1848, une nouvelle épidémie sévit en Irlande d'où elle fut transportée en Ecosse, Angleterre et New-York. Elle fut signalée en Bukovinie (1846) et en Silésie supérieure (1848). En 1851, Griesinger signala en Egypte la fièvre récurrente et décrivit sa forme grave (la typhoïde bilieuse). Tholozan observa également la maladie à Constantinople et au Val-de-Grâce sur des sujets ayant fait la campagne de Crimée (1855). Bien qu'on ne signalât point l'existence de la fièvre récurrente en Russie, ce fait prouve qu'elle y

1. Nous préférons ce nom à celui de typhus récurrent ou typhus à rechute, car, à part quelques cas rares où l'affection se présente sous sa forme grave, avec tous les caractères d'un état typhique, dans la majorité des cas son évolution clinique n'a rien qui, même de loin, puisse justifier cette dénomination.

existait, confondue et masquée par le typhus exanthématique. D'ailleurs, quelques années plus tard (1865) elle fit une épidémie très grave à Odessa, puis à Saint-Pétersbourg d'où elle fut transportée en Finlande. En 1868, elle fit son apparition en Allemagne où elle était importée soit de la Russie, soit de la Bukovinie et de la Silésie supérieure. Depuis on la voit apparaître dans ces pays tantôt bénigne, tantôt grave, frappant seulement quelques habitants d'une ville, d'un village ou sévissant comme un fléau. La France paraît épargnée car on n'y a observé que quelques cas et encore s'agissait-il des malades ayant séjourné dans des localités contaminées.

A l'heure actuelle, la distribution géographique de la fièvre récurrente est très difficile à délimiter. On la rencontre dans les deux mondes, répartie presque sous tous les climats et avec une fréquence différente : Russie, Roumanie, Pologne, Allemagne (côte baltique), pays scandinaves, Irlande, Autriche-Hongrie, Bosnie, Méditerranée (1), Egypte, Inde, Chine, Afrique, Amérique.

La fièvre récurrente, maladie microbienne, est inoculable, contagieuse et épidémique. On a émis plusieurs théories pour expliquer la contagion.

Contagion par l'eau (*Reiss*). — L'agent pathogène végète dans la nappe d'eau souterraine et, de là, il est transmis à l'homme. Reiss avait vu plusieurs ouvriers pomper dans le même puits être atteints de fièvre récurrente ; dans cette eau il avait trouvé des spirochètes ressemblant à ceux de la fièvre récurrente. Ce mode de contagion paraît exceptionnel, et ensuite on a décelé dans l'eau différentes espèces de spirochètes qui ressemblent plus ou moins à ceux d'Obermeier.

Contagion par le contact direct et indirect. — La transmission peut se faire par le contact direct, témoin le cas de Cormarck

1. Ilisch et Longuet avaient rattaché la fièvre dite méditerranéenne à la fièvre récurrente, mais M. David Bruce a constamment trouvé un micrococcus qu'il avait cultivé et avec lequel il a reproduit la maladie.

cité par Murchison ; infirmiers, élèves en médecine, médecins en chef frappés par cette maladie en soignant des sujets atteints. Elle peut se faire également par l'intermédiaire des objets ayant servi aux malades (blanchisseuses, etc.).

Transmission par les insectes. — Il n'y a rien d'anormal et il est logique qu'une affection dont l'agent pathogène vit dans le sang, soit transmise d'un sujet à l'autre par une véritable inoculation. Sa porte d'entrée peut être une égratignure qui s'infecte mais surtout la piqûre d'un insecte chargé de germes morbides. Cette loi, d'ailleurs, est observée couramment et admise dans la transmission de beaucoup d'autres maladies infectieuses. Du reste, on a constaté la présence des spirochètes Obermeieri dans les punaises trouvées dans les lits occupés par des malades atteints de fièvre récurrente. C'est M. Netter qui le premier a insisté sur l'importance du rôle joué par les insectes et différents parasites dans la transmission de la fièvre récurrente. Ce mode de contagion se trouve confirmé encore par ce fait que la maladie se déclare, le plus souvent, parmi les habitués des asiles de nuit et d'autres refuges mal famés où les punaises, puces, poux, etc., circulent librement et en grand nombre. Enfin, d'après quelques médecins de colonies anglaises, qui ont eu l'occasion d'observer des cas de fièvre récurrente chez les indigènes. Ce sont les tiques (orchipio ou ornithodorus moubata Murray) qui transmettent le germe morbide d'un sujet à l'autre, comme le fait l'anopheles dans le paludisme. Tout dernièrement, M. R. Koch donna des détails plus précis sur ce mode de transmission. La tique (ornith. moub. Murray) vit à la surface du sol des huttes d'indigènes ou dans les endroits où s'abritent les caravanes. Elle pique la nuit. Les tiques une fois infectées, les spirochètes vont se fixer à la surface des ovaires et à l'intérieur de l'œuf, et les jeunes tiques nées de ces œufs sont capables de donner la fièvre récurrente.

Pour quelques auteurs, la famine et les misères physiologiques jouent un rôle prépondérant dans les épidémies de fièvre récurrente. Mais on a aussi observé des épidémies pendant l'année d'abondance. Certainement, ces deux facteurs prédisposent les

malades, mais on peut faire remarquer qu'ils jouent toujours un grand rôle dans toutes les maladies ; ils facilitent le développement de l'infection et rien de plus. Enfin, si on observe plus de sujets atteints dans la classe pauvre et principalement parmi les vagabonds et les habitués des asiles de nuit, cela tient à ce que ces sujets par leur malpropreté et vivant dans une promiscuité sont plus exposés à la contagion.

La maladie frappe tous les sujets, mais de préférence des sujets âgés de 10 à 25 ans et plus souvent les hommes que les femmes, fait qui s'explique par la manière de vivre des hommes. En outre, quelques auteurs ont noté que l'affection frappe plus souvent les sujets de certaines races (les Juifs en Allemagne et en Russie ; les Irlandais, à Londres) que les sujets des autres races habitant la même localité. Ces deux races sont-elles plus sensibles à la fièvre récurrente comme l'est la race anglo-saxonne à la scarlatine ? ou bien plutôt parce que le facteur prédisposition (famine, misère physiologique, malpropreté) bat son plein chez ces deux races.

Elle règne dans toutes les saisons, aussi bien en hiver qu'en été ; elle est presque toujours précédée, accompagnée ou suivie par d'autres épidémies, surtout par le typhus exanthématique (épidémies d'Irlande, Finlande (1865-1869), Silésie (1897) etc.).

Sans aucun prodrome, brusquement, le malade est pris de frissons, très violents le plus souvent. En même temps surviennent une lassitude générale et des douleurs plus ou moins violentes dans les membres, tronc, la tête. Les troubles digestifs, comme anorexie, nausées, vomissements bilieux sont de règle, mais la langue est et reste humide presque pendant toute la durée de l'accès. La peau est chaude, ardente et sèche. La température monte jusqu'à 40, 41 et même 42° ; elle se maintient élevée, en plateau, pendant tout l'accès avec une légère rémission matinale. Le pouls est accéléré, 120 dès le début, mais bien frappé. Le visage est injecté, plutôt agité que somnolent ; les yeux brillent.

La paroi abdominale est sensible à la palpation, mais n'est pas ballonnée. Pas de diarrhée dans la grande majorité des cas ;

la constipation est de règle. La rate déborde les fausses côtes ; parfois, on note une légère congestion du foie.

Quelquefois, habituellement les troisième ou cinquième jour du premier accès, l'ictère survient. Il débute par les conjonctives, de là il s'étend sur la face, cou, etc. ; il est de courte durée et peu marqué en général. Mais, dès l'apparition de l'ictère, il faut se méfier, car il est indice que l'organisme est profondément touché. Le malade est plongé dans une stupeur, ses lèvres sont sèches, la langue pâteuse ; il est abattu, prostré ; il survient de la diarrhée. En un mot, le malade prend l'aspect d'un typhique et c'est dans ces cas que la maladie mérite réellement le nom de typhus récurrent. Cet état s'amende au moment de la crise, et, en général, l'ictère n'aggrave point la marche de la maladie.

Les fonctions cérébrales restent intactes, sauf la céphalalgie qui ne diminue pas et l'insomnie qui est constante.

Déjà Cormarck avait remarqué que le sang présente souvent un état couenneux manifeste ; que le nombre des globules rouges est diminué, tandis que les globules blancs sont plus nombreux. Plus tard M. Metchnikoff et ses élèves ont démontré que dans la fièvre récurrente, il y a une leucocytose polynucléaire. M. le docteur N. Pawloff avait trouvé que le nombre de leucocytes polynucléaires du sang des malades pendant l'accès était de 18.000 — moyenne de treize observations — de 23.000 pendant la crise (sueurs profuses) — moyenne de neuf observations — et enfin, il était de 17.000 pendant l'apyrexie — moyenne de onze observations — (les constatations sont rapportées par M. Gabritchevsky dans sa réponse à M. Metchnikoff).

Cet état de fièvre, d'abattement général, dure en moyenne 5-7 jours, puis soudainement la crise survient. La température de 40° et plus descend à 37° et parfois même au-dessous ; le pouls se ralentit ; les douleurs disparaissent, le malade est couvert de sueurs abondantes et profuses. Il reste encore de la fatigue générale, mais le malade peut quitter le lit et reprendre ses occupations. Quelquefois, la crise se fait progressivement et la température descend par lyse ; dans ces cas, la température n'a jamais été aussi élevée pendant l'accès que précédemment.

Cette accalmie dure, en général, sept jours, puis survient un nouvel accès calqué exactement sur le premier : frissons, température élevée, lassitude, etc.

Ordinairement, la durée de ce nouvel accès est moindre ; il dure 3-5 jours et est le dernier. Mais on peut observer trois et même quatre accès qui vont en s'atténuant.

De toutes les complications, la plus caractéristique de la maladie « c'est l'hémorragie utérine chez les femmes enceintes. La survie de la mère est de règle, mais l'enfant succombe presque toujours. »

Une autre complication qui se voit assez souvent est la pneumonie lobaire ; elle se déclare ordinairement à la fin du premier accès et peut emporter le malade.

« Assez souvent l'œil est atteint dans la convalescence de la fièvre récurrente », mais habituellement l'affection laisse intact cet organe.

A part ces complications qui sont fréquentes, il en est d'autres qui sont plus rares. Comme au cours de toutes les maladies infectieuses ou pendant la convalescence, de même au cours de la fièvre récurrente, on observe des œdèmes, escharres, abcès, phlegmons, parotidite, arthrite, péritonite par rupture de la rate, etc.

On a décrit trois formes : ordinaire, bilieuse, grave ou syncopale ; c'est la première qui est la plus fréquente.

Le pronostic n'est pas très sombre. Pendant les plus fortes épidémies on n'a constaté qu'une mortalité peu élevée (10-12 p. 100).

A l'autopsie des individus morts de la fièvre récurrente, on constate des nombreux infarctus parsemés dans tous les organes. Ces infarctus proviennent de la rupture de vaisseaux capillaires distendus par une quantité considérable de spirochètes.

La rate est toujours augmentée de volume : les corps de Malpighi sont considérablement hypertrophiés ; dans la pulpe de la rate sont parsemés des amas leucocytaires auxquels Roudneff (1870) avait donné le nom de lymphomes inflammatoires et que Ponfick croyait pathognomoniques de la fièvre récurrente, mais

en réalité, ils sont formés par des leucocytes gorgés de spirochètes. « Chaque accès de la maladie est accompagné d'une formation nouvelle de ces amas, tandis que les amas précédents subissent des modifications régressives, de telle sorte que, sur une coupe de la rate, on peut voir auquel accès le malade a succombé. » (Soudakewitch).

Lukinoff, Pouchkareff, Soudakewitch, etc., ont constaté la dégénérescence graisseuse des cellules de la pulpe de la rate ou des autres organes.

Le diagnostic est relativement facile si l'on a présents à l'esprit les signes caractéristiques de la fièvre récurrente. On peut la confondre, et on l'a confondue assez longtemps, avec le typhus exanthématique, surtout au moment d'une épidémie, mais l'éruption pétéchiale tranche la question. Au début du premier accès on peut penser à toutes les affections fébriles : paludisme, influenza etc., la marche ultérieure de la maladie résout le problème. Enfin, si l'on doute, et si l'on a la possibilité, l'examen microscopique du sang lèvera tous les doutes en révélant l'agent pathogène.

CHAPITRE II

LES SPIROCHÈTES DANS LES AFFECTIONS ULCÉRO-MEMBRANEUSES BUCCO-PHARYNGÉES

C'est M. Veillon qui, le premier, en 1894, attira l'attention sur la présence des bacilles fusiformes et spirochètes associés d'une façon constante, dans certaines angines aiguës non diphtériques. Les malades atteints de cette affection présentaient tous l'haleine fétide. Mais c'est M. H. Vincent qui fixa la morphologie exacte de ces deux microorganismes et les caractères cliniques des angines produites par eux. L'association de bacilles fusiformes et de spirochètes est constante ; dans certaines préparations, c'est le bacille fusiforme qui prédomine et même parfois, il s'y trouve en état de pureté ; par contre dans d'autres c'est le spirochète qui occupe tout le champ microscopique.

En signalant cette formule bactériologique spéciale, M. Veillon avait émis l'opinion que le bacille en forme de fuseau, petit, court et trapus était sans doute le spirillum spitigenum, et le second, long filament extrêmement fin, mobile se colorant très mal et présentant plusieurs spires était le spirochète denticola. Il n'en est rien comme nous le verrons dans un instant.

En 1898, M. H. Vincent après ses travaux sur la pourriture d'hôpital et ulcère phagédenique des pays chaud signale la présence du même microorganisme dans les angines ulcéro-membraneuses. D'après lui, l'un de ces microorganismes prend la forme de fuseau, immobile — bacille fusiforme — et l'autre la forme spirallée et mobile — le spirille.

A la suite de ces travaux, ont surgi beaucoup d'autres signalant des angines et stomatitites ulcéro-membraneuses à bacille fusiforme et à spirochètes. En 1900, MM. Bonnus et Deguy, dans une étude fort complète à laquelle nous ferons de très larges emprunts, donnent des détails plus précis non seulement sur les caractères cliniques de l'angine de Vincent, mais aussi sur la formule bactériologique. M. Letulle, à la fin de la même année, donne une étude très complète sur les caractères morphologique et biologique de ces deux associés.

Il résulte de ces travaux nombreux, et nous avons pu nous en assurer nous-même dans le service de notre maître M. Marfan où il nous a été donné de suivre de près plusieurs cas, que cette association microbienne est constamment observée dans les angines ulcéro-membraneuses et dans quelques stomatites ulcéro-membraneuses. Celles-ci, comme nous le verrons dans un instant, ne diffèrent des autres variétés de stomatite ulcéro-membraneuse, qu'au point de vue bactériologique. Mais étudions d'abord les caractères morphologique et biologique de ces deux microbes et surtout ceux du spirochète.

Le bacille fusiforme se présente sous forme de bâtonnet en fuseau : partie centrale est renflée et les extrémités sont amincies. D'après M. Letulle, il est mobile : ses mouvements se feraient sur un même plan, par oscillation à la façon d'un poisson se mouvant dans l'eau. D'autre part, M. Vincent nie toute mobilité au bacille fusiforme. M. Letulle avance encore que le bacille fusiforme présente une forme courte et recourbée. En effet sur des préparations fixées et colorées au Ziehl dilué, on voit le bacille fusiforme, le spirochète et un bacille court, recourbé en virgule. Qu'en faut-il conclure ? Ou bien ces deux bacilles sont le même, ou à l'instar de MM. Deguy et Guillaumin, émettre l'hypothèse que ce sont peut-être deux bacilles différents, l'un le bacille fusiforme et l'autre appartenant au groupe de spirilles. Quoi qu'il en soit, cette question ne pourra être tranchée qu'ultérieurement lorsqu'on aura cultivé et isolé ces microorganismes.

Le spirochète (syn. spirille de Vincent) se présente sous la

forme très fine, longue et contournée en tire-bouchon. A l'état frais et examiné dans une goutte de salive du malade, il est mobile : il se meut dans le liquide en se tendant et se détendant à la façon d'un ressort de montre. En dehors de l'organisme, il ne conserve pas sa mobilité plus de deux heures ; au bout de ce laps de temps, les mouvements se ralentissent, puis le spirochète s'allonge et les spires disparaissent — la mort est survenue. Fixé, soit à la flamme ou encore mieux par l'alcool absolu, et coloré, il présente un aspect spiralé ; long de 10-15 μ ; les spires sont peu nombreuses, très irrégulières, assez larges, tirées et peu profondes. L'épaisseur du corps est uniforme sauf aux extrémités qui sont effilées, mais sans cils, du moins on ne les lui a pas encore découverts (V. fig. 3 et 4). D'après Schaudinn, il présente une forme ondulante très nette (nous n'avons pas pu l'observer) au moyen de laquelle il peut se déplacer dans le liquide approprié. Aucun observateur n'a pu remarquer la manière dont se fait la multiplication ni sur les frottis de membrane ou dans les quelques cultures réussies.

Quelques auteurs ont réussi à le cultiver. La culture n'est jamais pure, mais toujours sur le même milieu poussent d'autres microbes, et le repiquage est négatif.

En 1900, M. Deguy réussit à cultiver le bacille fusiforme et le spirochète (provenant de l'angine de Vincent) en les ensemençant sur la gélose très fraîche. Les colonies se présentaient sous l'aspect de gouttes d'eau, petites, étalées sur la surface de la gélose, et si transparentes qu'on avait de la peine à les voir Le tube de culture fut montré à M. Martin (de l'Institut Pasteur) qui vérifia le fait. L'examen microscopique de ces colonies montra les bacilles fusiformes et les spirochètes sans d'autres microbes. Le repiquage n'ayant pu être réussi, M. Deguy ne publia pas l'observation. D'ailleurs c'est la seule fois qu'il put cultiver ces deux associés sur la gélose et quelquefois sur l'ascite, mais le repiquage a toujours été négatif.

Au mois de février 1901, MM. P. Carnot et L. Fournier faisaient leur communication, au sujet de culture de bacille fusiforme et du spirochète rencontrés dans quelques cas d'angine

de Vincent. Ils ont cultivé le spirochète, en culture impure, sur l'ascite humaine; il y a conservé ses mouvements caractéristiques pendant quelques jours; la mort survient d'autant plus vite que la culture ne contenait pas de bacille fusiforme. Ces deux microbes poussant ensemble avec d'autres microbes, ces deux auteurs, vu encore la fragilité, n'ont pas pu faire un isolement complet.

La même année, au mois d'avril, MM. Niclot et Marotte ont publié quelques faits intéressants concernant la culture de ces microorganismes. Le spirochète seul a poussé sur un mélange (parties égales) de bouillon et de liquide pleurétiques; il s'y est multiplié et conservé très mobile. Daus le liquide de condensation d'un milieu spécial (sérum humain, sérum de Marmorek, bouillon, à parties égales) ces deux microbes ont bien végété : le spirochète y a conservé sa mobilité pendant 35 jours à l'étuve ou à la température du laboratoire, et le nombre avait augmenté avec l'ancienneté de l'ensemencement. Le repiquage est aussi resté négatif. Sur 32 inoculations que ces deux auteurs avaient pratiquées sur des animaux soit avec de l'exsudat du malade (angines et stomatites ulcéro-membraneuses), soit avec des cultures impures ou avec du pus retiré des animaux inoculés, ils ont eu les résultats suivants : 7 inoculations avec le bacille fusiforme, zéro avec le spirochète seul et 14 avec les deux microbes réunis. Par inoculation, ils n'ont jamais reproduit la lésion d'où le microbe a été tiré, mais toujours des abcès aux points d'inoculation (sous-cutanés la plupart) dont le pus dégageait une odeur fétide analogue à l'haleine des malades. L'inoculation ne réussit que si l'on injecte les animaux immédiatement après avoir prélevé des parcelles de fausses membranes. Enfin, les cultures de ces deux bacilles réunis dégageaient également cette odeur caractéristique.

Par contre, M. H. Vincent, tout à l'étude du bacille fusiforme, n'a pas réussi à cultiver le spirochète ou il en parle à peine le reléguant au second plan.

Il résulte de ces recherches que les deux bacilles retirés des affections ulcéro-membraneuses bucco-pharyngées de l'homme

et inoculés à des animaux produisent des abcès sous-cutanés dont l'odeur est caractéristique : fétide et gangreneuse. Ces faits sont tout à fait d'accord avec la clinique comme nous le verrons un peu plus loin. Mais par contre on a réussi à reproduire la maladie première en inoculant à l'homme des parcelles de fausses membranes ou par simple contact. M. H. Vincent cite le cas d'un jeune homme qui avait contracté l'angine ulcéro-membraneuse de sa maîtresse. M. Dopter cite deux cas analogues. Tout récemment M. Queyrat a produit chez un malade, atteint de l'angine de Vincent, la balano-posthite pustulo-ulcéreuse en transportant quelques parcelles de la fausse membrane dans le sillon préputial. La reproduction de l'affection est donc possible chez l'homme soit par inoculation accidentelle ou intentionnelle. Et par contre, quoi qu'on en fasse, qu'on emploie des milieux les plus variés la culture et l'isolement de ces deux microorganisme ne réussit jamais à l'état de pureté. Dans ces conditions, et cependant c'est indispensable, il est impossible de déterminer ce qui appartient en propre à chacun d'eux. Pour certains auteurs, puisqu'on trouve le bacille fusiforme à l'état de pureté dans quelques frottis ou quelques coupes de membrane d'angine ou stomatite, et puisqu'on le cultive plus facilement, c'est donc lui qui joue le rôle principal, et le spirochète n'est qu'un vulgaire saprophyte se trouvant dans la cavité buccale à l'état normal. Mais on pourrait objecter que la présence de bacille fusiforme à l'état de pureté ne prouve rien, puisque sur d'autres préparations de la même angine on trouve des spirochètes aussi à l'état de pureté. Entre autres observations nous citerons l'exemple de notre première observation. Il est vrai que le bacille fusiforme se cultive plus tôt, mais le spirochète ne tarde pas à apparaître. Enfin, les spirochètes qu'on trouve dans la cavité buccale à l'état normal ne ressemblent aucunement à celui décrit dans les angines ou stomatites ulcéro-membraneuses; ils sont plus épais ou plus minces, plus courts, et différent encore par l'aspect de leurs tours de spires qui sont plus réguliers, plus profonds et moins espacés les uns des autres (exemple : spirochète denticola, spirochète buccalis, etc.), tandis

que le bacille fusiforme y existe à l'état normal en plus grand nombre et avec tous ses caractères propres. A l'objection précédente on peut opposer, et avec juste raison, qu'un microbe, dans des conditions particulières, prend une autre forme comme la bactérie charbonneuse, par exemple. Mais alors, nous revenons à ce que le spirochète de Vincent joue également un rôle aussi important que celui joué par le bacille fusiforme. A notre avis, la vérité est là : il faut des conditions spéciales, que nous ne connaissons pas encore, au développement de ces deux microbes, et pour qu'ils puissent produire une affection ulcéro-membraneuse, leur association est indispensable. Ce sont deux associés et l'action de l'un ne peut donner son effet sans le concours intime de l'autre.

Angine ulcéro-membraneuse

Synonymes : *Angine sphacélo-membraneuse* (Marfan), *angine de Vincent* (différents auteurs).

Cette affection était entrevue par Rilliet et Barthez chez les enfants, puis par Bergeron (1859) au cours des épidémies de stomatites ulcéro-membraneuses chez les soldats ; elle fut décrite par Peter (*Dictionnaire de médecine*). Tous ces auteurs la rattachent à la stomatite ulcéro-membraneuse et la considèrent comme la localisation pharyngée de celle-ci. Mais pour trancher la question, il manque l'élément principal : l'agent pathogène de ces deux affections. C'est M. Veillon qui, en 1894, le premier signala une formule bactériologique spéciale dans certaines angines aiguës non diphtériques à haleine fétide. A côté de streptocoques, diplocoques, etc., il a trouvé des bacilles en forme de fuseau, petits, courts et trapus, et aussi de longs filaments, extrêmement fins, lentement mobiles, présentant plusieurs spires et se colorant très mal.

En 1898, M. H. Vincent donne une description détaillée de ces angines ; la présence constante de deux microorganismes, l'un en forme de fuseau, bacille fusiforme, et l'autre en forme

spiralée, le spirille ; il en décrit deux formes : diphtéroïde (très rare) et ulcéreuse. En 1900, MM. Bonnus et Deguy, dans une étude fort complète, donnent des détails plus précis sur les formes de cette angine, sur ses caractères cliniques et bactériologiques. M. Letulle, la même année, en donna une description saisissante, et beaucoup d'auteurs dont la liste nous entraînerait trop loin. Tous les auteurs sont d'accord que les caractères cliniques et l'association constante de deux microorganismes donnent à l'affection un cachet de spécialité.

L'affection s'observe à tout âge et dans les deux sexes, mais de préférence chez les enfants et adultes de 20 à 30 ans. M. Marfan observe dans le pavillon de la diphtérie, au moins une dizaine de cas tous les ans ou 1 0/0 de cas admis. On ne lui connaît pas la cause déterminante ; aucun des sujets atteints ne présente de passé pathologique spécial (hypertrophie des amygdales, maux de gorge, etc.). Cependant, bien que les stomatites ulcéro-membraneuses ne sont pas dues aux bacilles fusiformes et aux spirochètes, celles causées par ces agents, peuvent provoquer l'angine de Vincent. Mais ce qui est certain, c'est que dans tous les cas typiques, on trouve ces deux associés.

Sur l'une des amygdales dans la majorité des cas, sur l'amygdale droite le plus souvent, on voit se former insidieusement une néo-membrane sphacélique, blanchâtre ou grisâtre, adhérente aux tissus sous-jacents et à surface très irrégulière. Cette néo-membrane repose toujours sur une ulcération ; celle-ci peut être une simple exulcération à bords rougeâtres, violacés, ce qui est plus rare, ou bien c'est une ulcération assez profonde. Dans ces cas, les bords de l'ulcération sont tuméfiés, rouges, taillés à pic ; son fond présente l'aspect tomenteux et saigne facilement. Dans les deux formes, la muqueuse pharyngée avoisinante est rouge et œdematiée.

Le malade accuse une légère sensibilité et n'est aucunement gêné si ce n'est par l'haleine qui est toujours fétide. On note constamment une adénopathie sous-maxillaire plus ou moins marquée du côté correspondant à l'angine. La fièvre, quand elle existe ne dépasse pas 38°, au plus 39°, mais elle ne dure pas pen-

dant toute l'évolution de la maladie ; elle tombe au bout de quelques jours pendant lesquels le malade accuse de la courbature, de l'inappétence et un état saburrhale des premières voies digestives. C'est la forme d'angine ulcéro-membraneuse fébrile à type infectieux (Bonnus et Deguy). Mais la fièvre manque dans un bon nombre de cas : angine ulcéro-membraneuse à évolution torpide, à type pseudo-chancreux (Bonnus et Deguy).

La durée de la maladie est variable depuis quelques jours à deux semaines, mais si elle n'est pas traitée elle peut se prolonger indéfiniment, 6 mois dans un cas de M. H. Vincent.

Aucune complication sérieuse n'a été notée, l'angine n'ayant pas de tendance à s'étendre.

Quand on a présents à l'esprit tous les caractères de l'affection et lorsqu'on a vu quelques cas, le diagnostic est très facile. Au besoin, l'examen microscopique de frottis, si l'on est outillé pour cela, lèvera tous les doutes. Mais dans des cas atypiques, elle pourra être confondue avec le chancre induré de l'amygdale et même avec angine pseudo-membraneuse diphtérique. On a depuis longtemps signalé l'association de la diphtérie et d'angine ulcéro-membraneuse (Simonin) : dans ce cas, à part l'examen direct de frottis, on doit aussi faire l'examen bactériologique par ensemencement sur le sérum de bœuf ou de cheval. La néo-membrane peut recouvrir ou cacher un chancre induré (cas de Baudouin et d'autres auteurs) de l'amygdale, la confusion est très facile, les caractères cliniques pouvant se ressembler d'une façon frappante : unilatéralité de la lésion, absence de douleur et de fièvre, aspect chancriforme, caractères communs aux deux affections. Depuis qu'on s'occupe de recherches de l'agent pathogène de la syphilis, MM. Launois et Lœderich ont publié un cas où, à côté du bacille fusiforme et spirochète de Vincent, on trouve aussi le spirochète pallida. Mais outre que la mise en évidence de ce dernier est très difficile, morphologiquement, parfois il est presque impossible de faire la distinction de ces deux spirochètes. Dans ce cas douteux, où le sujet ne présente aucune lésion concomitante de la syphilis, on nie toute infection vénérienne, le médecin n'a qu'à attendre et se méfier.

On ne sait presque rien d'elle. M. Uffenheimer, bien qu'il ait fait l'ablation de l'amygdale atteinte, ne parle pas de son histologie pathologique. Tout ce qu'on sait, c'est que l'enduit sphacélé est constitué par la muqueuse nécrosée et son examen microscopique montre « le reliquat de l'épithélium et du derme mortifié » (Marfan).

L'angine de Vincent cède très rapidement aux attouchements locaux à la teinture d'iode. Il est bon de dilacérer la néo-membrane de façon à faire pénétrer l'iode partout. On peut dire que l'iode est ici ce que le mercure est dans la syphilis.

Stomatite ulcéro-membraneuse

Cliniquement, on peut distinguer trois variétés de stomatite ulcéro-membraneuse : forme commune qu'on rencontre chez les enfants, forme ulcéreuse et épidémique des soldats et enfin forme ulcéro-membraneuse à bacille fusiforme et à spirochètes que nous avons en vue. La première est d'observation courante, la seconde a presque disparu et la troisième est assez rare. Toutes les trois reconnaissent pour cause déterminante l'éruption dentaire et l'irritation des gencives qui en résulte ; la première s'observe chez les tout jeunes enfants au moment de la poussée dentaire, la seconde et troisième de préférence chez des jeunes gens de 20 à 25 ans au moment de l'éruption de la dent de sagesse. Si, dans la majorité des cas, la forme commune des enfants est facile à diagnostiquer, il n'en est pas de même pour les deux autres variétés. Là les avis sont fort partagés. Certains auteurs reprennent l'ancienne conception de Bergeron de la stomatite et de l'angine ulcéro-membraneuses, et, en s'appuyant sur l'examen microscopique des fausses membranes et des ulcérations, considèrent ces deux affections comme une même maladie à localisations différentes (Kelsch, Dopter, etc). D'autres, au contraire, considèrent qu'il y a lieu de distinguer des variétés de stomatite ulcéro-membraneuse primitive. M. H. Vincent s'appuyant sur l'examen bactériologique et M. Marfan sur les exa-

mens bactériologique et clinique, acceptent cette dernière opinion comme vraie. Dans une communication (*C. R. Soc. Biol.*, février 1904), M. Vincent rapporte 21 cas de stomatite ulcéro-membraneuse, dont 10 étaient dues aux bacille fusiforme et spirochète et les 11 autres étaient polymicrobiennes (streptocoque, staphyloc. tétragène, etc.). M. Marfan, tout en tenant compte de ces arguments s'appuie aussi sur ce que la forme ulcéreuse épidémique des soldats cède rapidement au traitement par le chlorate de potasse, tandis que la forme à bacilles fusiformes et à spirochètes n'en est nullement influencée. Nos observations personnelles sont peu nombreuses (trois en tout, dont deux concernant la forme commune et observées dans le service de notre maître M. Marfan, et l'une, la stomatite ulcéro-membraneuse à bacille fusiforme et spirochète, un jeune homme de 24 ans) et par conséquent peu concluantes.

La stomatite ulcéro-membraneuse à bacilles fusiformes et à spirochètes frappe de préférence les jeunes gens âgés de 20 à 25 ans, et son point de départ, sa cause déterminante paraît être l'éruption de la dent de sagesse. Le malade n'accuse aucune douleur ni fièvre ; la gencive malade, ou mieux les points malades de la gencive sont recouverts d'une néo-membrane blanchâtre ou grisâtre sphacélique et assez adhérente. La membrane enlevée, apparaît l'ulcération qui est violacée, à bord assez nets et qui saigne très facilement ; le fond de l'ulcération est tomenteux. L'haleine du malade est fétide.

Si, dans la majorité des cas, on peut assez facilement diagnostiquer cette stomatite, il en est un bon nombre où il faut recourir à l'examen microscopique pour trancher le diagnostic. L'examen microscopique de frottis des membranes et des ulcérations montre la présence presque exclusive de fusiformes et des spirochètes qui par leurs caractères morphologiques et biologiques sont complètement identiques à ceux que nous avons exposés dans le paragraphe précédent.

Enfin, cette variété de stomatite cède très vite au traitement iodé comme l'angine de Vincent.

*
* *

Mais ces deux associés n'ont pas seulement l'action sphacélique et gangréneuse, comme les deux affections précédentes et dans la diphtérie de plaies en pourriture d'hôpital et dans l'ulcère phagédenique des pays chauds signalés par M. H. Vincent. Dans certaines conditions, ils possèdent une action pyogène. Bien avant la description de l'angine de Vincent et de la stomatite ulcéro-membraneuse à spirochète et bacille fusiforme, déjà Verneuil et Clado avaient trouvé le spirochète ou le spirille comme ils disent, dans les abcès d'origine dentaire. M. Letulle trouve également ces deux bacilles dans le pyorrhée alvéolaire. Nous avons aussi constaté leur présence dans les 8 cas examinés de pyorrhée alvéolaire. Tout près de nous M. Veszpremis (de Kolosvàr) avait également trouvé ces deux microbes en culture presque pure dans un abcès buccal chez un homme ayant succombé à une autre maladie. En injectant du pus de cet abcès dans le péritoine d'un lapin, cet auteur a produit une péritonite purulente exhalant une odeur fétide et nauséabonde ; et, dans le pus de cette péritonite, à côté d'autres microbes, il avait trouvé des spirilles fusiformes et des spirochètes. Chez un autre lapin, en injections sous-cutanées du pus de l'abcès buccal, il avait produit des abcès gangréneux qui eux aussi, dégageaient cette odeur caractéristique et contenaient le bacille fusiforme et le spirochète. Comme tous les auteurs, cet auteur non plus n'a obtenu la culture pure de ces deux microbes, mais toujours associés à d'autres microbes. Ensemencés sur un mélange de sérum de lapin et de bouillon, les spirilles fusiformes ont d'abord poussé (au bout de 24-48 heures), puis les spirochètes n'ont pas tardé à apparaître. Ces résultats comparés à ceux déjà exposés sont bien caractéristiques et propres aux spirochètes et spirilles fusiformes.

Les deux associés peuvent exercer à distance cette action pathogène. M. Rist, dans sa thèse, a exposé quelques observations où ils ont produit une mastoïdite

Balano-posthites pustulo-ulcéreuse et érosive à spirochète et bacille fusiforme

M. Queyrat avait communiqué un cas de balano-posthite pustulo-ulcéreuse qu'il avait reproduite par l'inoculation expérimentale par des parcelles de néo-membranes provenant de l'angine de Vincent. De cette expérience, il tire la conclusion que probablement toutes les balano-posthites pustulo-ulcéreuses décrites par Du Castel sont dues à l'association de spirochète et bacille fusiforme.

M. Lemaire (Henri), interne des hôpitaux a bien voulu, ce dont nous le remercions très vivement, nous communiquer une observation de balano-posthite érosive due exclusivement au spirochète et b. fusiforme. Cette variété est intéressante pour sa rareté, car la majorité de balano-posthites érosives sont dues à un bacille spécial décrit par M. Vincent.

En présence de ces faits, il pourra être important de connaître le mode de contagion puisque ni le spirochète ni le bacille fusiforme de Vincent ne se rencontrent dans le smégma des gens bien portants.

Dysenterie à spirochète

En 1900, M. Le Dantec, avait pour la première fois décrit une variété de dysenterie à spirochète, puis il a eu l'occasion, en 1903, d'observer un nouveau cas de cette variété. Morphologiquement, ce spirochète ressemble tout à fait au spirochète de Vincent. La mucosité, expulsée par le malade dans ses garderobes, est pour ainsi dire une culture pure de spirochètes dont le nombre est très grand surtout dans les parties grisâtres. Cette variété de dysenterie se rencontre assez fréquemment, d'après cet auteur, dans le sud-ouest de la France et principalement dans la région bordelaise. Dans sa dernière communication, M. Le Dantec rapporte l'observation concernant un médecin de troupes coloniales qui avait eu la dysenterie dix-huit mois aupara-

vant pendant son séjour au Tonkin, et dont il était complètement guéri ; mais dès son arrivée à Bordeaux il est pris de dysenterie à spirochète qui a été très bénigne.

D'autre part MM. Niclot et Marotte avait expérimentalement produit des accidents dysentériformes sur un chien en lui faisant ingérer tous les jours, la valeur de deux cuillerées à bouche de pus provenant d'un kyste hydatique du foie survenu après une dysenterie et reconnu stérile. « Ce chien est resté bien portant pendant une dizaine de jours, puis sont survenus des accidents dysentériformes, et dans la mucosité nous avons retrouvé, tant qu'a duré l'affection avec les mêmes caractères, le spirochète et le bacille fusiforme en abondance ».

*
* *

On rencontre accessoirement le spirochète de Vincent dans beaucoup d'affections de la cavité bucco-pharyngée et de l'appareil respiratoire. On constate sa présence dans toutes les ulcérations de la bouche : ulcérations simples, tuberculeuses, syphilitique et néoplasique, dans les aphtes, noma, etc. Déjà Leyden et Jaffé l'avaient signalé dans les bronchites fétides, puis M. Guillemot y note aussi sa présence. M. Letulle l'a rencontré dans les cavernes pulmonaires. En un mot, le spirochète de Vincent, sans être l'agent pathogène se rencontre dans une foule d'affections ulcéreuses de différente nature. Il est donc tout indiqué de dire qu'il doit exister à l'état normal dans la cavité buccale, et que de là il est entraîné vers ces ulcérations où il trouve des conditions propres à son développement. Or, à l'état normal de la cavité buccale, exempte de toute lésion, on ne trouve jamais, nous, du moins, ne l'avons jamais rencontré dans ces conditions (sur 12 personnes), un spirochète se présentant sous la forme décrite. Par contre, on trouve constamment un autre spirochète, le spirochète denticola, mais qui est plus mince, moins long ; ses tours de spires sont plus serrés et plus réguliers (fig. 5). Dans le tartre mou, on trouve un autre spirochète, le spirochète buccalis, qui se présente sous la forme d'un long filament, plutôt

infléchi que contourné en spirales. Cet aspect tient peut-être à ce que, avant de faire la coloration, on traite la préparation par de l'acide acétique pour dissoudre les sels calcaires qui entrent dans la constitution du tartre. Mais en tout cas, par sa morphologie il est loin de ressembler au spirochète de Vincent. D'autre part, dans plusieurs examens microscopiques de plusieurs ulcérations de nature différente et de carie dentaire ouverte, nous avons toujours rencontré un spirochète qui par ses caractères morphologiques (fixé et coloré) tient du spirochète de Vincent et du spirochète denticola. C'est un spirochète mesurant de 10-12 μ, mince, aux extrémités effilées ; ses tours de spires sont moins réguliers que ceux du spirochète denticola et moins irréguliers que ceux du spirochète de Vincent (fig. 6). A notre avis ce spirochète ou bien est une espèce distincte, ou bien il présente la forme de transition entre le spirochète denticola existant dans la cavité buccale saine, et entre le spirochète de Vincent rencontré sur la surface de différentes ulcérations et qui, associé au bacille fusiforme, donne naissance aux affections exposées plus haut.

M. L. Monier, dans sa thèse sur l'infection dentaire rapporte deux observations de pulpite aiguë fermée, suppurée et gangreneuse, où à côté de nombreux microbes anaérobies et aérobies, il a trouvé un spirochète qu'il identifie aux spirochètes de la bouche sans plus de mention.

*
* *

L'association de ces deux bacilles se rencontre dans de divers processus gangréneux. MM. Deguy et Le Play, rapportent (société de Pédiatrie, 29 juin 1905, pp. 203-207) deux observations de gangrènes occupant les piliers et les amygdales, à la suite de la rougeole. Dans les deux observations, dont l'autopsie a été faite par nous, ces deux auteurs ont noté l'haleine fétide, et par l'examen direct des frottis des ulcérations, ils ont constaté de nombreux bacilles fusiformes, des spirochètes, cocci, bâton-

nets, etc. Les coupes histologiques ont donné les résultats suivants :

« Les tissus sont méconnaissables, leur structure est complètement modifiée. On y rencontre une abondance considérable de microorganismes de divers ordres, bâtonnets et cocci. Les artères sont le siège d'une oblitération totale, on peut aussi facilement les reconnaître et leurs parois sont infiltrées de nombreux spirilles et spirochètes, nettement constatables par la coloration du bleu de méthylène. On constate donc, en somme, de la panartérite totale et oblitérante de la nécrose infectieuse de tous les tissus ».

Ce fait, constaté chez un enfant non hérédo-syphilitique, est à rapprocher de ce qu'on trouve dans les lésions de l'hérédo-syphilis. On y constate des spirochètes pallida dans les gaines et la tunique externes des parois des vaisseaux. Seulement on peut se demander si réellement ce sont des spirochètes qu'on y voit et non pas des fibres élastiques dont les propriétés tinctoriales sont presque les mêmes (coloration ou imprégnation par le nitrate d'argent) que celles des spirochètes, et qui peuvent se présenter sous l'aspect spiralé à la façon des spirochètes.

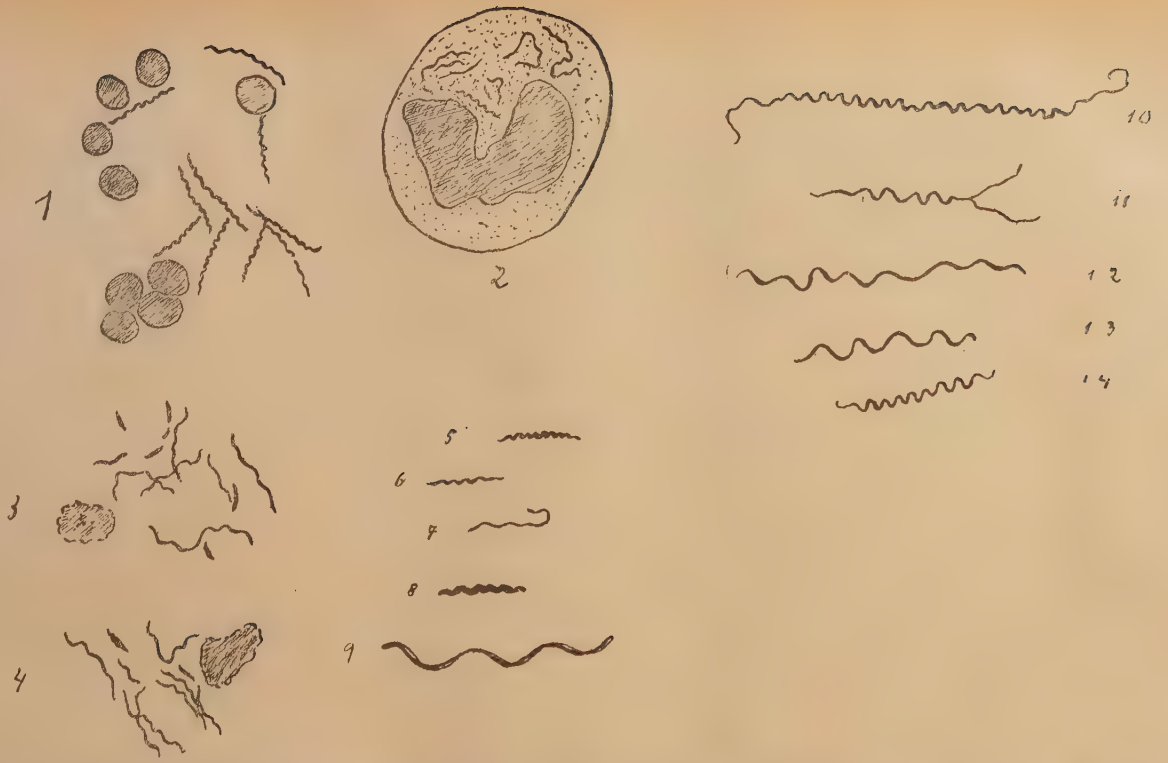

Fig. 1. Préparation du sang contenant des spirochètes d'Obermeier (d'après la figure de M. Soudakewitch). — Fig. 2. Les spirochètes d'Obermeier phagocytés par un globule blanc polynucléaire (d'après Soudakewitch). — Fig 3. Frottis de fausses membranes d'angine de Vincent montrant les spirochètes, bac. fusiforme et la forme spirillaire (Préparation personnelle). — Fig. 4. Frottis du pus de pyorrhée alvéolaire montrant les mêmes éléments. — Fig. 5 et 6. Spirochètes denticola. — Fig. 7. Spirochète buccalis. — Fig. 8 et 9. Spirochète refringens (d'après les figures de M. Schaudinn). — Fig. 10 et 11. Spirochète pallida avec leurs cils aux extrémités ; une extrémité bifurquée (d'après les figures de M. Schaudinn). — Fig. 12 et 13. Spirochète pallida. Gross. 4.000 diam. (d'après M. Metchnikoff). — Fig. 14. Spirochète pallida. Chancre. *Ocul. 2, object. 9, de Nachet* (d'après une préparation personnelle).

CHAPITRE III

LE SPIROCHÈTE DE LA SYPHILIS

Jusqu'à ces dernières années, même à l'heure présente, régnait en maîtresse, l'opinion qu'en matière de syphilis, à l'encontre d'autres maladies, il n'existe pas d'agent pathogène spécifique, mais les virus syphilitique qui est la cause de la maladie. Cependant la théorie du virus syphilitique, si elle peut expliquer de faits cliniques (contagiosité, transmissibilité par hérédité, neutralisation par le mercure, etc.), par contre, ne peut pas résister devant la critique biologique. Le virus syphilitique est facilement altéré : chauffé à 51° il perd sa virulence ; il ne traverse pas le filtre de Berkefeld qui pourtant laisse passer le microbe de la péripneumonie. MM. Metchnikoff et Roux n'ont pas pu inoculer la syphilis au singe avec le liquide des chancres et plaques muqueuses ainsi obtenu. MM. Klingmüller et A. Baermann, ayant filtré le suc de plusieurs manifestations syphilitiques primaires et secondaires, s'inoculèrent le filtrat : le résultat fut négatif. D'autre part, M. Salmon n'a pas réussi à inoculer la syphilis aux singes avec le virus qui avait séjourné six heures en dehors de l'organisme. Tous ces faits ne devraient pas se produire si le virus était un alcaloïde. Enfin, traité par la glycérine, le virus reste virulent et capable d'être transmis (Mechnikoff et Roux). On est donc en droit de se demander si réellement ce virus existe? Ou bien c'est une hypothèse qui nous dispense de tout effort de recherches, ou par contre nous avons affaire à un agent parfaitement pondérable et mensurable, mais difficile à mettre en évidence.

Déjà, en 1836 on avait soupçonné un spirochète d'être agent

pathogène de la syphilis ; mais ce n'était qu'une supposition, il s'agissait probablement d'un spirochète banal qu'on trouve dans le smegma. Mais depuis l'application des méthodes pastoriennes à l'étude des maladies, les recherches et les découvertes de l'agent syphilitique se sont multipliées. On avait soupçonné toutes sortes de microbes depuis des simples coccis jusqu'aux espèces plus élevées.

Bordet et Gengou (de Bruxelles), les premiers, avaient trouvé, dans diverses manifestations syphilitiques (chancres, plaques muqueuses), un spirochète particulier, difficilement colorable, très délicat et très mince. Mais cette découverte n'a pas franchi les portes du laboratoire, car d'autres bactériologistes, employant les mêmes procédés de coloration, n'ont pas réussi à le voir. Au mois de février 1904, M. Horand (René), interne des hôpitaux de Lyon, fit une communication sur l'agent pathogène de la syphilis et décrivit sa morphologie. D'après cet auteur, ce serait un hémoprotiste (parce qu'il l'avait trouvé dans le sang) qu'il avait comparé à « des anguillus onduleuses » ; ces anguillules se déplaçaient dans le champ microscopique en faisant des mouvements très vifs et ondulants à la façon des spermatozoïdes. Cette découverte subit le même sort que toutes les autres ayant pour objet l'agent pathogène de la syphilis. L'année passée, 1905, au mois de janvier, M. Siegel découvrit, dans plusieurs manifestations syphilitiques, un microbe particulier, difficilement colorable. M. Schaudinn, bactériologue et naturaliste distingué, qui avait déjà fait, en Autriche, des recherches sur la fièvre récurrente et son agent pathogène, fut chargé de contrôler et de vérifier cette découverte. Ses recherches en collaboration avec M. Hoffmann, syphiligraphe connu, aboutirent à l'existence réelle d'un microorganisme non seulement dans le chancre induré mais aussi dans les ganglions consécutifs au chancre. Depuis, vue la grande autorité de Schaudinn, presque tous les bactériologistes, médecins, etc., se mirent à rechercher ce germe particulier et déjà, bien qu'il s'écoulât peu de temps depuis les premières communications de ces deux auteurs, les travaux se sont multipliés à l'excès.

MM. Schaudinn et Hoffmann, dans plusieurs de leurs communications ont définitivement fixé le type de ce micro-organisme auquel ils ont donné le nom de *Spirochæta pallida*. C'est un corps spiralé qui, à l'état vivant est transparent, hyalin, et il décrit, en se déplaçant des mouvements très vifs, ondulants, spiralés et très caractéristiques ; ces spirales seraient préformées chez ce microorganisme et ne se déforment pas par la fixation, comme cela arrive chez d'autres espèces de spirochètes. Sur une préparation fixée et colorée, le spirochète pallida se présente sous la forme spiralée, longue de 4 à 15 μ ; sa largeur atteint 1/4 μ en moyenne. Le corps paraît plus large au milieu et plus étroit vers ses extrémités, de sorte que celles-ci se continuent insensiblement avec les deux cils vibratiles. Les tours de spires sont réguliers, serrés et profonds ; leur nombre varie de 3 à 14. La section transversale est circulaire.

Après des recherches minutieuses, M. Schaudinn est arrivé à élucider la question des organes locomoteurs : le spirochète pallida, contrairement aux autres spirochètes connus, ne possède de membrane ondulante, mais il se meut au moyen de cils vibratiles qu'il possède à chacune de ses extrémités. Enfin, M. Schaudinn croit que la reproduction de ce microorganisme se fait par division longitudinale, parce qu'il a, sur quelques individus, constaté deux cils vibratiles à l'une des extrémités et ces individus étaient plus courts et plus trapus. M. Krzysztalowicz et Mich. Siedlecki soutiennent également la même opinion : ils avaient vu après la division longitudinale, les individus enchevêtrer leurs spires, sauf à une extrémité, ou se mettre bout à bout. Sur aucune de nos préparations, nous l'avouons, nous n'avons pas réussi à voir rien de semblable.

Le spirochète pallida a été constaté, avec abondance plus ou moins grande, dans toutes les affections syphilitiques primaires ou secondaires. MM. Schaudinn et Hoffmann ont constaté sa présence dans les chancres indurés n'ayant été soumis à aucun traitement local ou général, dans les syphilides papulo-squameuses, papules érosives, syphilides papulo-érosives anales et même dans les ganglions accompagnant le chancre. Sa pré-

sence dans les ganglions a été décelée par frottis de ganglions extirpés ou dans le suc ganglionnaire retiré par ponction. Beaucoup d'autres auteurs dont la liste serait trop longue et dont nous donnons les noms dans la bibliographie, ont également et constamment trouvé les spirochètes pallida dans ces mêmes lésions. Pour les rechercher dans les manifestations syphilitiques cutanées, M. Levaditi, en collaboration avec M. Petresco, a employé le vésicatoire qu'il applique sur des papules sèches. Dans son travail il rapporte trois observations : partout, dans toutes les vésicules, papulaire et péripapulaire, sur le fond de ces vésicules, il a toujours constaté la présence de spirochètes pallida en nombre variable. En plus, sur l'une des préparations de chancre, ces auteurs ont vu quelques rares macrophages ayant phagocyté des spirochètes plus ou moins entortillés. L'examen du sang fut toujours négatif ainsi que le contenu des vésicules obtenues par des vésicatoires appliqués sur des régions saines. Ces trois observations concernent des syphilitiques à la période secondaire n'ayant pas été soumis au traitement spécifique. Pour la recherche de spirochètes, ce fait a une grande importance comme l'a démontré M. Rodin (de Rennes), car sous l'influence du traitement antisyphilitique, le spirochète pallida disparaît presque complètement des lésions ; il disparaît du chancre même à la suite des applications locales topiques antiseptique. Comme beaucoup de chercheurs nous avons pu constater ce même fait.

M. Guido Nigris (de Gratz), employant le même procédé de vésicatoire, a retrouvé des spirochètes pallida dans les liquides des vésicules au niveau d'une éruption maculo-papuleuse chez un nouveau-né syphilitique et élevé dans la couveuse. L'examen du sang, prélevé à l'oreille, du liquide des vésicules obtenues dans une région cutanée saine fut négatif ainsi que celui du liquide retiré par ponction de la rate.

Mais grâce à la métode de Levaditi qui permet de colorer le spirochète pallida dans les coupes d'organes, et que nous indiquons à la fin de ce chapitre, les différents auteurs ont pu préciser quelques points sur la localisation de cet agent et sur le rôle qu'il joue dans les lésions syphilitiques.

MM. Burnet et C. Vincent, en employant cette méthode, ont pu, sur des coupes de chancre primitifs, constater que les spirochètes pallida sont très rares dans les couches superficielles, et qu'ils sont très abondants dans les papilles adjacentes à l'ulcération, dans les fibres conjonctives tuméfiées et même à l'intérieur de ces fibres ; il en existe aussi dans les fentes lymphatiques. Mais par contre, bien que ces auteurs aient eu constaté des lésions de périertriate et de périphélbite, ils n'ont pas trouvé de spirochètes pallida à l'intérieur des vaisseaux. Cette absence de spirochètes pallida dans les couches superficielles de la lésion chancreuse explique la recommandation de M. Rodin de gratter la lésion très profondément si l'on veut trouver des spirochètes.

MM. Levaditi et Manouélian, après avoir examiné plusieurs chancres et papules syphilitiques de l'homme et quelques lésions primaire du singe, ont fait les constatations suivantes :

Les spirochètes pallida sont disposés par foyer au voisinage de l'ulcération, ils sont logés profondément soit entre les fentes épithéliales ou en plein tissu granulaire, tandis que l'autre spirochète à larges ondulations localise exclusivement à la surface de l'ulcération chancreuse. Contrairement à l'affirmation de MM. Burnet et C. Vincent que les spirochètes pallida n'existent pas à l'intérieur des vaisseaux sanguins, ils les ont vus, sur les coupes d'un chancre de l'amygdale de l'homme, oblitérer les vaisseaux presque complètement et produire de l'endopéartérité, qui est, comme on le sait, caractéristique de lésions chancreuses. « Les microorganismes tout d'abord libres au milieu d'une masse albumineuse coagulée ne tardent pas à proliférer, à s'infiltrer entre les cellules endothéliales du vaisseau et à provoquer la tuméfaction de ces cellules qui aboutit à l'oblitération de ces vaisseaux. La tuméfaction du tissu conjonctif, suite de l'accumulation des mononucléaires autour des vaisseaux, amène la destruction des spirochètes pallida ».

A ces constatations nous devons encore ajouter celles de MM. Veillon et Girard concernant la présence de spirochète pallida dans les taches roséoliques chez l'homme. D'après ces auteurs la tache roséolique n'est pas une lésion toxique, mais

elle résulte d'une véritable ambolie causée par le parasite qui, transporté par le sang, vient se fixer dans les capillaires terminaux des papilles dermiques où il provoque une congestion intense.

Ces faits confirment les données cliniques que la syphilis est une infection de tout l'organisme et par la présence de spirochète pallida au niveau des lésions syphilitiques cutanées secondaires, ils indiquent que cet agent y est amené par le torrent circulatoire. Il est donc rationnel de chercher à déceler la présence du spirochète dans le sang. Beaucoup d'auteurs l'ont essayé, mais avec peu de succès.

M. H. Raubitschek dit avoir constaté le spirochète pallida dans le sang prélevé au doigt d'un syphilitique à la période secondaire, mais il ne donne pas de détails sur la technique employée. D'autres auteurs, malgré la technique la plus variée n'ont pas réussi à déceler la présence du spirochète pallida dans le sang des syphilitiques. Tout récemment, MM. Natan-Larier et A. Bergeron ont tourné la difficulté en traitant comme une coupe ordinaire, la préparation étalée du sang préalablement hémolysé. Il résulte de leurs trois observations que, le plus souvent, les spirochètes pallida sont libres dans le sang ; quelquefois ils sont agglomérés ; parfois ces auteurs ont rencontré des formes intracellulaires, mais ils ne disent pas dans quelles cellules : globules rouges ou globules blancs. Aucun de ces trois malades n'avait subi le traitement antisyphilitique.

La syphilis est transmissible de la mère à l'enfant, par conséquent, le spirochète pallida, son agent pathogène présumé, doit exister chez les nouveau-nés syphilitiques. Partant de ce fait, aussitôt après les premières communications de Schaudinn et Hoffmann, beaucoup d'auteurs se sont mis à rechercher le spirochète pallida chez les enfants issus de parents syphilitiques. MM. Buschke et Fischer, en Allemagne, ont, les premiers, trouvé le microorganisme sur des frottis faits avec du suc de la rate et du foie chez un enfant, né syphilitique et mort deux jours après sa naissance.

Indépendamment et en même temps, M. Levaditi trouva des

spirochètes pallida dans les bulles de pemphigus palmaire et plantaire chez un nouveau-né syphilitique. L'une de ces préparation a été présentée à l'Académie de médecine à la suite de communication de M. Metchnikoff. Il trouva des spirochètes pallida non seulement dans le contenu des bulles pemphigoïdes fermées, mais aussi sur leurs parois et en plus grand nombre encore Ces constatations sont précieuses car elles excluent toute infection secondaire venue du dehors. Il constata également, sur les frottis du foie, de la rate, etc., la présence des spirochètes pallida entortillés, disposés en amas et même agglutinés ; leur forme différait légèrement de celle trouvée dans les bulles du pemphigus.

MM. Babes et Panea ont également constaté le spirochète pallida sur les frottis faits avec du suc de tous les organes internes, principalement du foie et de la rate chez les enfants nés de parents syphilitiques.

Mais c'est à M. Levaditi que revient le mérite d'avoir grâce à sa méthode, précisé la localisation du spirochète pallida dans les lésions syphilitiques héréditaires. Dans le foie les spirochètes pallida se trouvent dans la trame conjonctivale intercellulaire, mais également dans le protoplasma des cellules hépatiques ; ils se groupent surtout autour des veines sus-hépatiques, on ne les voit dans la lumière du vaisseau et dans les cellules endothéliales ; ils sont disposés autour des vaisseaux de façon à lui constituer une sorte de gaine microbienne. La rate en général, contient moins de spirochètes ; ils se trouvent en grande abondance dans les artérioles folliculaires et beaucoup moins autour des vaisseaux sanguins ainsi que dans la lumière des lacunes spléniques. Dans les poumons on trouve la quantité maxima de ces microorganismes, le long des parois des bronches, disposés parallèlement entre les fibrilles conjonctives, et d'autre part contenus dans les cellules épithéliales bronchiques (Levaditi et Salmon). On décèle également leur présence dans les capillaires pulmonaires. Dans les lésions cutanées, les spirochètes pallida sont logés au niveau des papilles dermiques et affectent presque la même localisation que dans les lésions cutanées de la syphilis

acquise que nous avons déjà exposée. Les autres organes : reins, capsules surrénales contiennent également des spirochètes pallida mais beaucoup moins. Le sang du cœur retiré par ponction, en contient également.

MM. P. Ravaut et A. Pouselle, ayant eu l'occasion d'examiner *post mortem* les organes d'un enfant hérédo-syphilitique, ont également fait les mêmes constatations. Les spirochètes pallida se trouvaient dans tous les organes : foie, rate, reins, système nerveux (base du cerveau) et partout ils occupaient principalement des régions périvasculaires où ils étaient amenés par le courant sanguin, puisqu'on les voyait à l'intérieur des vaisseaux. Comme tous les observateurs, ces auteurs ont aussi constaté une grosse lymphocytose mononucléaire, ce qui est, du reste, d'accord avec des recherches antérieures sur la formule leucocytaire dans la syphilis.

Maintenant qu'on connaît ou qu'on croit connaître l'agent pathogène de la syphilis, il faudrait savoir comment se fait le passage de cet agent de la mère au fœtus. D'après MM. Natan-Larier et Brindeau, à l'état normal, les vaisseaux fœtaux ne sont séparés des lacs sanguins maternels que par une mince couche plasmodiale ; celle-ci s'altère au cours de la syphilis et les leucocytes maternels avec le spirochète pallida pénètrent librement dans la villosité fœtale d'où le parasite est entraîné dans la circulation par l'intermédiaire du placenta et du cordon. De cette façon on s'explique la présence, en très grand nombre, du spirochète pallida dans le foie. Cette manière de voir est encore confirmée par ce fait qu'on trouve parfois le spirochète pallida dans les villosités placentaires et entre les cellules de la caduque, (Paschen Schaudinn, Ménétrier et Rubens-Duval, Wallich et Levaditi, Natan-Larrier et Brindeau).

En résumé, le spirochète pallida, comme nous avons pu nous en assurer à la suite d'autres observateurs, existe dans les chancres syphilitiques, dans les ganglions accompagnant le chancre, dans toutes les manifestations syphilitiques secondaires, dans le sang et dans la syphilis héréditaire. Sauf quelques cas, assez rares, on n'a pas noté sa présence dans les lésions tertiaires.

MM. Rilles et Vockerodt l'ont trouvé dans les papules buccales et génitales chez un malade dont l'accident primaire remontait à huit ans. MM. E. de Elizalde et R. Wernicke l'ont décelé, par la méthode de Reitmann dans les accidents tertiaires de la syphilis acquise. A part ces auteurs, tous les autres observateurs sont formels sur ce point : le spirochète pallida n'existe pas dans les accidents tertiaires. Nous devons noter encore un autre fait important : il est impossible de mettre en évidence le spirochète pallida si les malades ont été soumis au traitement mercuriel.

Il est aussi très difficile de le mettre en évidence dans les frottis de chancres sur lesquelles on a fait des applications locales antiseptiques, à moins de gratter très profondément. Ceci ne veut pas dire que les applications locales topiques font disparaître le spirochète pallida, car en faisant des coupes de chancre on y trouve ce microorganisme en très grand nombre.

A l'état actuel de nos connaissances il est impossible de se prononcer d'une façon définitive sur le rôle pathogénique joué par le spirochète pallida, puisqu'on n'a pas encore réussi à cultiver cet agent pathogène. Mais dès à présent on peut affirmer que sa présence est presque constante dans les lésions primaires et secondaires. Son absence est de règle dans la syphilis tertiaire et ce fait concorde pleinement avec la clinique : tous les cliniciens connaissent l'inocuité de syphilis tertiaire. Il est vrai, quelques expérimentateurs, à l'encontre de M. Salmon (de Paris) (inoculation au singe des produits pris au centre de la gomme fermée : résultat négatif), ont réussi à transmettre la syphilis au singe par des inoculations de produits pris à la périphérie de la gomme fermée (Junguet et Landsteine, de Vienne ; Neisser et ses collaborateurs Baermmann et Halberstäster, de Batavia). Mais dans ces cas, comme le fait remarquer M. Neisser, il faut prendre en considération l'âge et la date de la syphilis contractée, car il y a des cas cliniques où la syphilis tertiaire est très précoce, et l'inoculation est possible. On est donc en droit de se demander de cette absence de spirochètes dans les lésions tertiaires ? Ou bien le spirochète pallida ne joue aucun rôle, ce qui n'est pas, ou bien il n'est qu'une forme évolutive d'un

autre microorganisme, véritable agent pathogène de la syphilis.

M. Schaudinn, au début de ses recherches, partant de ce fait que le spirochète Ziemmanni n'est qu'un stade de l'évolution de l'Haemamoeba Ziemmanni de la chévèche, avait cru que, probablement, le spirochète pallida est dans le même cas. Mais dans ses communications ultérieures, il affirme que le spirochète pallida est un microorganisme spécial appartenant au groupe de spirochètes. Pour M. Zabolotny, l'existence du spirochète pallida ne laisse pas de doute ; il l'avait observé sur une ancienne préparation (frottis de chancre), mais n'y avait attaché aucune importance.

Mais par contre il y avait constaté des formes sphériques prenant mal la couleur, se colorant par l'azur en bleu pâle. Pour lui, le rôle de ces formes sphériques reste encore inexpliqué.

MM. Krzysztalowst et M. Siedlecki déclarent également avoir constaté des éléments ronds, ovoïdes, avec un noyau bien distinct se divisant en deux ou trois. D'après ces auteurs, ces éléments sont, peut-être, des parasites ou bien une forme évolutive du spirochète pallida.

Par conséquent, il semble que le spirochète pallida ne serait pas une bactérie mais il représenterait le stade du développement d'un organisme plus élevé de l'ordre de protozoaires. Cette opinion s'appuie aussi sur l'évolution clinique de la syphilis qui est lente et longue, maladie chronique par excellence comme dit M. le professeur Fournier. Or, la plupart des maladies microbiennes, à part la tuberculose, la lèpre, etc. sont à marche rapide, elles provoquent une réaction violente de la part de l'organisme humain ; leur évolution est de courte durée ; en un espace de temps très court par rapport à la syphilis, elles remportent la victoire sur l'organisme humain ou sont vaincues par lui.

Que le spirochète pallida soit une forme évolutive ou définitive de l'agent pathogène de la syphilis, il y a lieu de le classer au point de vue zoologique. En se basant sur les caractères morphologiques du spirochète pallida (absence de membrane ondulente et présence de cils vibratils aux extrémités). M. P. Vuille-

min (de Nancy), le classe parmi les Trypanosomes, genre Spironema, dont il est l'unique espèce. Cette manière de voir est partagée par M Schaudinn lui-même. Tout dernièrement, dans une étude fort complète, M. le professeur Blanchard, classe le spirochète pallida parmi les Trypanosomidæ, genre Treponena et lui donne le nom de Treponema pallidium.

Méthodes de coloration des spirochètes pallida dans les frottis

1. — *Procédé de Giemsa, première manière*

1° Faire un frottis en couche très mince, laisser sécher à l'air libre et fixer pendant 10-30 minutes par l'alcool absolu ou par l'alcool-éther (parties égales).

2° Plonger la préparation pendant 16-24 heures dans un bain colorant ainsi obtenu : eau 10 cc. et liqueur colorante de Giemsa (fabric. Grübler).

3° Pour enlever l'excès du colorant, laver légèrement à l'eau distillée, ensuite sécher et monter dans le baume ou faire immédiatement l'examen, ce qui est préférable.

Par ce procédé, on obtient des préparations où les spirochètes apparaissent très faiblement colorés, pâles, tandis que les autres éléments sont surchargés de colorant, et gênent l'examen détaillé. Pour éviter cet inconvénient M. Giemsa a légèrement modifié son procédé ainsi que suit :

2. — *Procédé de Giemsa, deuxième manière*

1° Préparer d'abord le colorant de la façon suivante :

Eau distillée	20 cc.
Carbonate de potasse (solut. 1 0/00) . .	X gouttes
Solution de Giemsa alcoolo-glycérinée .	XX gouttes

[Cette solution, dont la composition chimique est : azur II-éosine, 3 gr. ; azur II, 0 gr. 8 ; glycérine, 250 gr. ; alcool méthylique (60°), 250 gr., se trouve toute faite chez Gübler sous le nom de Giemsasche Lœsung für der Romanowsky Færbung (solution de Giemsa pour la coloration de Romanowsky)].

Pour préparer le colorant, on verse une goutte de cette solution par 1 cc. d'eau carbonatée tout en remuant.

2° Fixer la préparation (le frottis) par l'alcool absolu pendant 15 à 20 minutes.

3° Plonger la préparation dans le bain colorant et l'y laisser au moins pendant 1/4 d'heure, mais le temps optimum est de une heure.

4° Enlever l'excès de colorant par un contact de 1 à 5 minutes avec de l'eau distillée ; sécher et monter au baume ou examiner sous lamelle.

Ce procédé, le carbonate de potasse servant de mordant, permet de faire de belles préparations de spirochète pallida. Mais pour bien voir le spirochète avec tous ses caractères bien nets. M. Schaudinn conseille de fixer le frottis en l'exposant quelques secondes aux vapeurs d'acide osmique. Qu'on fixe par l'alcool ou par les vapeurs d'acide osmique, la préparation est réussie si le spirochète pallida apparaît coloré en rouge clair et si les leucocytes sont colorés en rouge foncé ; si ces derniers apparaissent en bleu, la coloration a échoué.

Pour colorer les cils vibratiles, M. Schaudinn recommande l'ancienne méthode de Löffler qui est la suivante :

Préparer le bain mordant suivant : solution aqueuse de tanin (tanin, 20 gr. ; eau distillée, 80 gr), 10 cc. ; solution aqueuse à froid de sulfate ferreux, 5 cc. ; solution saturée de fuchsine dans l'alcool absolu, 1 cc. Verser 1 à 2 gouttes de cette solution sur la préparation fixée et sèche, et chauffer très légèrement à la flamme pendant 1/2-1 minute. Laver à l'eau, puis à l'alcool à 75°. Colorer enfin avec de la fuchsine dissoute dans de l'eau anilinée à laquelle on a ajouté quelques gouttes de soude à 1 0/0 jusqu'à ce que la préparation commence à présenter l'aspect opalescent. Laver à l'eau et monter.

3. — *Procédé au violet de gentiane phéniqué (Oppenheim et O. Sachs)*

1° Laisser sécher le frottis à l'air libre sans le fixer.

2° Verser sur le frottis sec quelques gouttes de solution alcoolique phéniquée de violet de gentiane (solution alcoolique de violet de gentiane, 10 cc. ; eau phéniquée à 5 0/0, 100 cc.), et chauffer au-dessus d'une flamme jusqu'à la production de vapeurs à peine perceptibles.

3° Laver à l'eau, sécher au papier à filtrer et monter.

Le spirochète pallida n'ayant pas été déshydraté par l'alcool absolu, paraît plus large. Mais la coloration est trop brutale et ne donne pas de détails intimes de la structure.

4. — *Procédé au kresyl-violet (Carl Davidson)*

1° Fixer le frottis à l'alcool absolu pendant 10 minutes.

2° Colorer pendant 1/2 heure à 1 heure avec la solution suivante filtrée :

Eau distillée, 100 cc.
Kresyl-violet « Rextra » (Mupleimer Farbenfabrik) en excès.

3° Laver à l'eau, sécher et monter.

N'ayant pas eu l'occasion de nous servir de ce procédé, nous n'en pouvons donner aucune indication précise.

5. — *Procédé de Reitmann*

1° Fixer le frottis à l'alcool absolu pendant 10 minutes et laver à l'eau ensuite.

2° Traiter la préparation pendant 5 minutes avec une solution à 3 0/0 d'acide phospho-tungstique.

3° Laver à l'eau puis à l'alcool à 70°.

4° Colorer ensuite avec la fuchsine phéniquée, en chauffant à la flamme jusqu'à émission des vapeurs.

5° Laver à l'alcool à 70°, puis à l'eau et enfin monter.

6. — *Procédé de Heixheimer et Huber*

Fixer le frottis à l'alcool absolu pendant 10 minutes, puis colorer avec une solution filtrée à 1 0/00 de bleu de Nil ou de bleu de Capri pendant 16 à 24 heures, et enfin laver à l'eau, sécher et monter.

7. — *Procédé de Proca et Vasilesen*

1° Fixer le frottis à l'alcool absolu pendant 30 minutes.

2° Mordancer la préparation par la solution de G. de Rossi dix fois plus concentrée (acide phénique, 50 ; tanin, 40 : eau, 100, à laquelle on ajoute fuchsine basique, 2,5, dissoute dans 100 cc. d'alcool).

3° Laver à l'eau, puis colorer 1-5 minutes avec le violet de gentiane phéniqué en chauffant jusqu'à émission des vapeurs.

Méthodes de coloration du spirochète pallida dans les coupes d'organes

1. — *Procédé de van Ermengen, modifié par E. Bertarelli, G. Volpino et R. Bovero*

1° Fixer les organes dans l'alcool, puis la série de xylol, alcool, etc., et inclure dans la paraffine.

2° Les coupes très minces (5 μ) sont portées d'abord dans une solution à 0 gr. 2 à 0 gr. 5 de nitrate d'argent, pendant 24 à 48 heures.

3° Lavage soigneux à l'eau distillée.

4° Ensuite traiter les coupes pendant 1/4 d'heure par la solution d'acide tanno-gallique et d'acétate de sodium (la même qu'on emploie pour la coloration des cils dans la méthode de van Ermengen).

5° Lavage soigneux à l'eau ; ensuite porter de nouveau les coupes dans une solution à 0 gr. 2-0 gr. 5 de nitrate d'argent où on les laisse jusqu'à ce qu'elles aient acquis une teinte jaune foncée.

6° Laver à l'eau, déshydrater et monter au baume.

Les spirochètes pallida sont colorés en noir et les cellules (épithéliales, leucocytes) en jaune foncé.

2. — *Procédé de Levaditi, basé sur les principes de la méthode de Ramon y Cajal pour l'impergnation des fibrilles nerveuses*

1° Fixer les organes (morceaux très menus) dans du formol à 10 p. 100.

2° Fixation et durcissement dans de l'alcool à 95°.

3° Lavage à l'eau distillée pendant quelques minutes.

4° Imprégnation par une solution de nitrate d'argent à 1,5 p. 100 dans de l'eau distillée, pendant 3 jours à 38° de température.

5° Réduction par : acide pyrogallique, 4 gr. ; formol, 5 cc. ; eau distillée, 100 cc., pendant 24 heures à la température de la chambre.

6° Lavage à l'eau distillée, déshydratation, xylol, paraffines, coupes.

7° Les coupes sont ensuite colorées par le Giemsa non dilué pendant 3-4 minutes, différenciées à l'alcool additionné d'essence de girofle, lavées à l'alcool, éclaircies à l'essence de bergamote et au xylol, et finalement montées dans le baume.

OBSERVATIONS

Observation I. — M. J. D. P., 23 ans, étudiant en médecine, n'est pas sujet aux maux de gorge. Le samedi 6 mai 1905, il s'aperçoit d'un léger engorgement ganglionnaire du côté droit, et le lendemain la déglutition est un peu douloureuse. Pas d'élévation de température.

Examen de la gorge. — A l'état normal, le malade présente sur chaque amygdale et presque symétriquement une crypte assez profonde occupant la face antérieure des amygdales. C'est sur la crypte droite qu'on aperçoit une néo-membrane grisâtre d'aspect sphacélé, débordant légèrement les bords de la crypte et la remplissant dans toute sa profondeur. Cet exsudat pseudo-membraneux est très adhérent aux tissus sous-jacents, mais on réussit à enlever une partie qui découvre une ulcération rouge, saignant facilement, et dont les bords tranchent assez nettement sur la muqueuse avoisinante.

L'haleine est fétide. Rien du côté des dents.

Examen microscopique. — L'examen direct du frottis coloré au Ziehl dilué (au 1/4) montre une grande abondance de spirochètes et bacilles fusiformes. Les spirochètes sont très nombreux, très longs et présentent plusieurs spires très irrégulières.

L'ensemencement sur les milieux les plus variés n'a donné ni spirochètes ni bacilles fusiformes.

L'angine est guérie au bout de quatre jours par des applications locales à la teinture d'iode.

Observation II (recueillie dans le service de M. Marfan). — Wil..., âgé de 14 ans, jeune Anglais, élève dans une institution anglaise de chant, est envoyé au mois de janvier dans le Pavillon de la diphtérie aux Enfants-Malades, par le médecin de l'établissement, pour un exsudat pseudo-membraneux sur l'amygdale droite.

A l'examen de la bouche, on voit sur l'amygdale droite, à la partie antéro-inférieure, une néo-membrane grisâtre, ferme et adhérente aux

tissus sous-jacents ; elle donne l'impression qu'elle recouvre une ulcération ; la membrane enlevée laisse voir une ulcération rouge, tuméfiée, saignant facilement, large comme une pièce de 50 centimes. On note une légère adénopathie sous-maxillaire du côté droit. L'haleine est fétide et la température est de 37°6.

L'examen microscopique (coloration au Ziehl dilué au 1/4) montre de nombreux spirochètes et des bacilles fusiformes avec tous leurs caractères habituels. La culture est négative.

Observation III (personnelle). — *Stomatite ulcéro-membraneuse.* — M. T..., âgé de 24 ans, ouvrier tailleur, de nationalité serbe, se plaint depuis quelques jours d'un peu de douleur occasionnée par l'éruption de la dent de sagesse gauche et de l'haleine fétide qui l'incommodent.

L'examen de la bouche montre l'existence de trois membranes sur la gencive gauche inférieure, séparées l'une de l'autre par la muqueuse boursouflée, violacée et large, chacune de dimension d'une pièce de 1 centime ; les néo-membranes sont grisâtres, se détachant avec peine et incomplètement de tissus sous-jacents, et laissent voir des ulcérations violacées, tomenteuses, saignant facilement et sans limites précises. La muqueuse gingivale est soulevée par la dent de sagesse, injectée et douloureuse à la pression.

Le frottis coloré au Ziehl dilué montre des spirochètes et des bacilles fusiformes. La culture n'a pu être faite.

Observation IV, inédite, due à l'obligeance de M. Lemaire (Henri), interne des hôpitaux. — *Balano-posthite érosive due à des spirochètes et bacilles fusiformes.* — M. L..., âgé de 17 ans 1/2, est admis, au mois de décembre 1904, dans le service de M. Hirtz à l'hôpital Necker, pour des douleurs rhumatoïdes. Comme il présente un écoulement, paraissant au premier abord provenir de l'urètre, on pense à l'arthrite gonococcique. Mais à l'examen plus minutieux, le pus ne venait pas de l'urètre, mais du prépuce. La muqueuse préputiale est rouge, inflammée et offre de nombreuses érosions tant sur le gland que sur le prépuce. Le pus est grisâtre et dégage une odeur fétide. L'examen microscopique de ce pus étalé sur plusieurs lames montre une culture presque pure de spirochètes et de spirilles fusiformes. L'ensemencement n'a pas eté fait.

Guérison complète et rapide par lavage à l'eau oxygénée.

Observation V, due à l'obligeance de M. le docteur Weber, ancien interne des hôpitaux de Paris. — *Angine de Vincent.* — Mlle X..., femme de chambre, âgée de 22 ans, vient le 3 janvier 1906 à la consultation de M. le docteur Weber, pour un mal de gorge qu'elle accuse depuis une quinzaine de jours, et accompagné d'un état fiévreux dans

les premiers jours, puis d'une sensation de frissonnement. L'aspect extérieur ainsi que l'état général de la malade ne laissent rien à désirer. L'haleine est fétide. A l'examen de la gorge, on voit sur l'amygdale gauche, lisse et augmentée de volume, un véritable cratère occupant la face interne et supérieure. L'ulcération, à loger un gros pois, est profonde, à bords fortement saillants, relevés et déchiquetés, durs au toucher ; elle se présentait comme si elle venait d'être nettoyée la veille (en effet, M. Weber apprit plus tard que la maîtresse de la malade lui avait fait faire des gargarismes à l'eau oxygénée). A gauche, un petit ganglion à peine marqué. L'amygdale du côté opposé présente 2-3 points grisâtres, gros comme une grosse tête d'épingle. Pas de température. Rien non plus dans les antécédents en faveur de la tuberculose ou de la syphilis. Mais en présence des signes et de l'aspect de l'ulcération, M. Weber envoie la malade à un laryngologiste qui, quelques jours après, lui fit l'ablation de l'amygdale gauche. Le diagnostic du spécialiste fut : angine de Vincent. Une semaine après l'ablation, le 20 janvier 1906, la malade revint trouver M. Weber qui constata la plaie de l'amygdale enlevée, et sur l'amygdale droite 4-5 points jaunes d'aspect sphacélé, une véritable inoculation. Il fit des frottis avec cet exsudat et nous remit les préparations. Sous l'influence de gargarismes par de l'eau oxygénée diluée, la gorge se détergea très rapidement et la malade est en voie de guérison parfaite.

L'examen microscopique de ces préparations colorées au Ziehl dilué et au bleu de méthylène nous montre de plus les beaux spirochètes de Vincent. A côté de bacilles fusiformes, de bacilles en virgule, nous constatons des spirochètes très longs ayant jusqu'à 14 tours de spires, peu profondes et irrégulières par place. Ces longs spirochètes, dans leur trajet d'ensemble, ne présentent jamais une ligne droite, mais plus ou moins recourbée, ce qui les distingue jusqu'à un certain point du spirochète pallida.

Les trois observations cliniques suivantes sont dues à l'extrême obligeance de M. le docteur Deguy.

Observation VI. — *Chancre syphilitique.* — M. X..., jeune homme de 23 ans, très bien portant et ayant séjourné au Congo ; voulant recontracter un nouvel engagement avec une compagnie commerciale du Congo, il vient à la consultation de M. Deguy demander un certificat médical. Rien de particulier dans ses antécédents héréditaires ou personnels. A l'examen, on constate, dans le sillon balano-préputial, deux chancres syphilitiques typiques ; adénite bilatérale classique ; le prépuce recouvrant ces chancres, il y avait un léger suintement. M. Deguy fait des frottis en grattant les chancres et avec le liquide suintant, et nous remet les préparations. Mais, par suite d'un accident,

de toutes les préparations il ne nous en resta qu'une pour l'examen. Coloration par le Giemsa première manière : quelques spirochètes pallida avec leurs spires serrées et profondes, et que nous avons pu assez aisément distinguer des autres spirochètes ; spirochètes réfringents pour la plupart et quelques spirochètes courts et épais à tours de spires irrégulières et larges, se trouvant sur la même préparation.

Observation VII. — Il s'agit d'une jeune femme de 22 ans observée pour la première fois en décembre 1904, accouchée depuis un mois. L'accouchement est fait par une sage-femme. Un mois après l'accouchement, le mari de la femme vient trouver M. Deguy pour lui dire qu'il avait eu antérieurement la syphilis dont il s'était soigné pendant un certain temps, et il craignait que sa femme ne fût atteinte du même mal parce qu'elle présentait quelques rougeurs sur le corps.

A l'examen de la malade (décembre 1904) dont les antécédents personnels et héréditaires ne présentaient rien de particulier, on constate une roséole intense et quelques papules secondaires disséminées au niveau des seins ; de plus, chute de cheveux, syphilides érosives des commissures labiales et des plaques muqueuses bucco-pharyngées. Pas de porte d'entrée visible. L'enfant fut présenté en même temps, et il avait, sur la paupière gauche supérieure, une petite tumeur que les parents croyaient être un nœvus, mais qui, en réalité, était un chancre induré présentant à peine une exulcération superficielle et accompagné de quelques ganglions périauriculaires. En plus de ces lésions, l'enfant offrait des rougeurs discrètes et très nettes de roséole commençante. La mère, allaitant son enfant, fut mise au traitement mercuriel par des injections de cyanure de mercure d'après la formule : cyanure de mercure, 1 centigr. ; cocaïne, 1 centigr. ; eau distillée, 1 cent. cube ; ses plaques muqueuses furent cautérisées au nitrate d'argent. Au bout d'un mois de ce traitement, la mère fut guérie de ses accidents syphilitiques secondaires et l'enfant également. La mère suivit encore quelque temps un traitement pilulaire.

En août 1905, on ramena l'enfant à M. Deguy qui constata une seule syphilide circinée à la cuisse gauche. Après 5-6 frictions mercurielles à l'enfant et quelques injections de cyanure de mercure à la mère qui allaitait encore, tout rentra dans l'ordre.

En janvier 1906, la mère revient trouver M. Deguy pour des plaques muqueuses bucco-pharyngées extrêmement intenses et pour quelques papules disséminées au niveau des seins. Traitement par injections de cyanure de mercure. Mais, avant tout traitement, M. Deguy fait quelques frottis des plaques muqueuses bucco-pharyngées et quelques prises de sang au niveau des papules, et nous les remet.

Disposant de plusieurs préparations, nous avons essayé plusieurs

méthodes de coloration ; c'est la méthode de Giemsa (première manière) qui nous a donné de meilleurs résultats. L'examen microscopique de frottis de plaques muqueuses nous a révélé l'existence de spirochètes pallida. A côté de spirochètes pallida, il y avait un grand nombre de spirochète denticola, de spirochètes de Vincent, spirochètes refringens et une foule d'autres microbes, monocoques, diplocoques, leptotrix, etc. Les préparations du sang ont été moins probantes, de sorte que nous ne pouvons pas nous prononcer nettement.

Observation VIII. — Il s'agit d'une jeune fille de 19 ans. Père mort avant sa naissance ; sur la cause de sa mort, la famille ne donne aucun renseignement utile. Mère bien portante ; une sœur soignée par M. Deguy pour la tuberculose pulmonaire au premier degré et dont la guérison s'est maintenue depuis trois ans.

En juillet 1905, cette jeune fille, jusque là bien portante, est prise assez brusquement d'une élévation de température à 39°, avec point de côté, vomissements bilieux, et des douleurs abdominales au niveau du creux épigastrique et dans la région hépatique. A l'examen, on constata, au sommet droit du poumon, une matité très étendue et un souffle tubaire des plus manifeste. Diagnostic : pneumonie aiguë. Devant l'impossibilité de donner des bains et le cœur étant affolé, M. Deguy prescrit la digitaline, quinine et des lotions vinaigrées.

Cet état persiste pendant une quinzaine de jours sans aucune amélioration, mais avec une aggravation de symptômes généraux. Les vomissements bilieux sont de plus en plus fréquents et de plus en plus intenses ; les râles crépitants fins apparaissent au sommet droit puis à la base ; la température se maintient entre 39°5 et 39°8. M. Deguy exprime des doutes sur l'issue et craint une pneumonie caséeuse. Quelques jours après, on lui montre des urines jaunes contenant des pigements biliaires ; puis survient une teinte ictérique, assez marquée, des conjonctives et du tégument. Il ordonne théobromine et régime lacté pour faciliter la diurèse. Mais les vomissements bilieux, même sanguinolents et noirâtres quelquefois, sont très intenses ; les douleurs au creux épigastrique et dans la région hépatique sont très vives ; les crachats sanguinolents ne contiennent pas de bacilles de Koch ; la langue reste sèche et rôtie ; crise de palpitations et de dyspnée.

Le 20e jour, après le début, apparaissent des rhagades et fissures aux commissures labiales ; le 21e jour apparition de quelques boutons prurigineux sur le corps, mais sans caractères nets. Le 24e jour, les urines contiennent de l'albumine (0 gr. 50) ; l'éruption cutanée augmente, elle prend la forme papuleuse mais sans caractères suffisants. Le 26e jour, aux paumes de la main et à la plante des pieds surviennent

des papules jambonneuses, et M. Deguy porte le diagnostic de syphilis. Tous les traitements antérieurs sont supprimés, et d'emblée sont données par jour deux pilules de protoiodure d'hydrargyre ; au bout de trois jours de ce traitement, les vomissements, rebelles jusque là, cessent, la température descend à la normale et en 10 jours tout est revenu à l'état normale sauf les troubles respiratoires. Après 20 jours de ce traitement tout est disparu et l'éruption cutanée s'est atténuée. Ce traitement est cessé au bout de trois mois, mais les mêmes phénomènes surviennent huit jours après et cessent immédiatement sous l'influence du traitement qui est continué jusqu'au commencement du mois de novembre 1905. Tout le mois de novembre se passe bien, puis en décembre 1905, le traitement ayant été cessé depuis trois semaines environ, tous les symptômes réapparaissent : température, vomissements bilieux, éruption cutanée, etc. En ce moment, M. Deguy fait une prise de sang au niveau de papules et nous remet les préparations.

En raison de ces réapparitions successives, rapprochées et très graves, M. Deguy soumet la malade aux injections d'huile grise, et tout est rentré dans l'ordre.

Il était important de connaître la porte d'entrée de cette infection syphilitique. C'est la jeune fille qui, soucieuse avant tout de montrer à sa famille qu'elle irréprochable sous tous les points de vue, demanda un examen détaillé : virginité absolue. Poussant alors une enquête très minutieuse et très délicatement auprès de personnes de l'entourage et de la famille, dignes de foi, M. Deguy apprit que le père de la jeune fille, alcoolique et tuberculeux, était mort à l'hôpital Laënnec, en pleine éruption roséolique. Il s'agit donc dans ce cas d'une syphilis héréditaire, se manifestant d'une façon très intense, 19 ans après l'infection.

L'examen microscopique des préparations, après la coloration de Giemsa, nous a révélé des spirochètes pallida en petit nombre, 4-5 par préparation.

CONCLUSIONS

1° Il y a lieu, et il est rationnel de distinguer les spirilles des spirochètes, et dire spirochétose au lieu de spirillose, mais tout en conservant le nom de spirillose, pour les maladies produites par un autre groupe de microbes : les spirilles (vibrion cholérique, par exemple).

2° L'agent pathogène de la fièvre récurrente est le spirochète d'Obermeier. Il se développe dans le sang humain où il est amené, soit par une solution de continuité du tégument cutané, ou par différents insectes, ce qui est infiniment plus probable. Sa disparition de l'organisme est due à la fabrication par ce dernier des anticorps contenus dans les leucocytes polynucléés de la rate. C'est donc la rate uniquement qui assure la défense de l'organisme contre ce germe morbide.

3° Le spirochète et le bacille fusiforme de Vincent associés, d'après l'évolution clinique, ont au moins deux actions distinctes l'une de l'autre : l'action sphacélique et l'action pyogène. La culture pure et l'isolement de ces deux bacilles associés n'étant obtenus par aucun des observateurs, il est difficile de se prononcer nettement sur ce qui appartient en propre à chacun d'eux.

4° A l'état normal, la cavité buccale contient un spirochète, le spirochète denticola. A l'état pathologique, on y trouve au moins deux espèces de spirochètes : spirochète buccalis (tartre dentaire) et le spirochète refringens (ulcérations néo plasiques, de préférence). Ces microorganismes ne paraissent pas jouer un rôle dans les affections où on les rencontre.

5° Le spirochète pallida Schaudinn a sa morphologie spéciale ; ses caractères morphologiques et tinctoriaux le distinguent assez facilement des autres espèces de spirochètes. Il existe

d'une façon constante dans toutes les affections syphilitiques primaires et secondaires ; il s'y retrouve à coup sûr si le malade n'avait été soumis à aucun traitement préalable. On constate sa présence dans la syphilis expérimentale. Son absence est de règle dans la syphilis tertiaire. Il se retrouve dans les lésions d'hérédo-syphilis chez les nouveau-nés et dans les organes internes, surtout le foie. Il est prématuré de se prononcer sur la valeur pathogénique de ce parasite, la question étant toute récente et encore à l'étude.

VU :
Le Président de la thèse,
CORNIL.

VU :
Le Doyen,
M. DEBOVE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
L. LIARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE PREMIER

Albert R. Cook (Mendo Ouganda). — Relapsing fever in Uganda. *Journ. of tropic. Med.*, t. VII, 15 janvier 1904, pp. 24-26, fig. *in* texte.

Albrecht. — *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, 1881, Bd. 29.

Arnould. — Typhus à rechute, épidémie au pénitencier d'Ain-el-Bey. *Archives générales de médecine*, 1867.

Bardach. — Recherches sur la fièvre récurrente. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, 1899, p. 365.

Carter. — Contribution to the sperimental pathology of spirillum fever. *Medico chirurg. Transaction*, 1880, p. 79.

David Bruce. — Sur une nouvelle forme de fièvre récurrente rencontrée sur les bords de la Méditerranée. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, 1893, pp. 289-304.

Dutton (J. Everett) et L. John Todd. — The Nature of tick fever in the eastern part of the Congo free state. *Britisch medic. Associat.*, Leicester, les 24-28 juillet 1905, *in Britisch medic. Journ.*, le 11 novembre 1905, pp. 1259-1260. Publication *in extenso* : Liverpool, *School of tropic Med. mem.*, 17 novembre 1905, 18 p., tracé de temperat., 2 pl. et 1 carte.

Fridekin (Mlle Ginda) (1). — La fièvre récurrente et les spirilloses en général. Thèse de Paris, 1905, n° 277.

Gabritchewsky. — Les bases de la sérothérapie de la fièvre récurrente. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, 1896, n° 10, pp. 630-653.

— Réponse à M. Metchnikoff. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, 1897, n° 5, pp. 238-250.

1. La bibliographie est fort complète concernant des auteurs russes et allemands, qui se sont occupés de la fièvre récurrente.

Gorecki. — Etude sur l'irido-choroïdite de la fièvre récurrente. Thèse de Paris, 1897, n° 260.

Griesinger. — Traité des maladies infectieuses. Traduction Vallin, 1877.

Hallier Ernst. — Vorlanfiger Notiz uber pfanzliche organismen im Blute. *Centralblatt*, 1868.

Heidenreich. — Sur le parasite de la fièvre récurrente (en russe), Saint-Pétersbourg, 1876.

Ivanoff. — Immunité artificielle dans la fièvre récurrente. Thèse de Saint-Pétersbourg, 1897.

Lecorché (Eugène). — Relapsing fever. *Dictionnaire de Dechambre*, 3e série, t. III, pp. 348-368.

Leopold Hill (Pakosi, Chine). — Spirilla fever in South China short notes of a case. *Journ. of trop. med.*, t. VIII, 1er mars 1905, pp. 131-132.

J. Lemaire (d'Alger). — Sur la fièvre dite de Malte à Alger. Société médicale des hôpitaux, le 22 juillet 1905.

Levaditi. — Recherches sur la spirillose des poules. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904.

Mac Auliffe. — Mémoires sur la fièvre à rechute, ou relation de l'épiderme qui a régné en 1865 à l'établissement de la Rivière. *Archives de médecine navale*, 1868.

Metchnikoff. — Fièvre récurrente. Leçons recueillies par le Dr Bonain. *Archives de médecine navale*, avril, 1893, p. 282.

— Note à l'article de M. Gabritchevsky. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1896, t. X, pp. 654-659.

— Réponse à M. Gabritchevsky. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 242.

Manson (Patrick). — Recurrent fever associated with spirillum in the blood in a patient from Gibralter. *Britisch. medic. Journ.*, le 5 mars 1904, p. 538, 1 fig.

Morache. — *Recueil mém. méd. militaire*, 1866. Note sur une épidémie de typhus avec cas de relapsing fever.

Motschoutkowsky. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1879, Bd. 24.

Netter. — Typhus récurrent. *Traité de médecine et thérapeutique de Brouardel et Gilbert*, t. II, pp. 33-35.

Newstead (Robert). — On the external Anatomy of ornithodoros mons bata (Murray), Liverpool, *School of tropic. Med. mem.*, XVIII, pp. 21-26, 2 planches.

Nicolle et Compte. — Sur une nouvelle spirillose de la souris. Comptes rendus de la S. Biologie, 22 juillet 1905.

Richard (Eugène). — Typhus à rechute. *Dictionnaire de Jaccoud.*

Koch (R.). — Zur Untersuchungen von pathologenen Organismen. *Mil. aus-dem kaiser Gesundheitsamte*, I, 1881.

— Vorlanfige Mitteilungen über die Ergebnisse einer Forschungsreise nach ostafrika. *Deutsche mediz. Woch.*, le 23 nov. 1905, pp. 1865-1869, 24 fig. *in* texte.

Rutty. — A chronological hystory of the weather und season and of the prevalling diseases in Dublin from, 1725 to 1765.

Soudakewitch. — Recherches sur la fièvre récurrente. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, 1891, nº 9, pp. 545-563.

Tholozan. — *Gazette médicale de Paris*, 1855.

Wellmann (F. Greighton) (Angola, Afrique occidentale). — Case of relapsing fever with remarks on its occurence in the tropics and its relation to « tick fever ». *Journ. of trop. Med.*, t. VIII, 1er avril 1905, pp. 97-99.

— Report of the commission of Mediterraneen fever under the supervision of advisary committee of the Royal Society. Mars et avril 1905.

Lafforgue. — De l'existence de la spirillose humaine (typhus récurrent) en Tunisie. *Comp. R. de la S. de Biologie*, 25 juillet 1903, pp. 1132-1133.

CHAPITRE II

Abel. — Bacteriolog. de la stomatite et de l'angine ulcéro-membraneuse. *Centralb. fur. Bakter. u. Parasitenk*, le 15 juillet 1898.

Athanasiu (A.). — Angine ulcéro-membraneuse à bacille fusiforme de Vincent et à spirille chez les enfants. Thèse de Paris, 1900, nº 550.

Baudouin (F.). — Un cas d'angine de Vincent évoluant au cours d'une syphilis primaire. *Touraine médicate*, 15 juillet 1901.

Bernheim. — Ueber einen bacteriolog. Befund. bei stomatitis ulcerosa. *Centralbl. für Bakter. u. Parasitenk*, nos 5 et 6, février 1898.

Bernheim et Pospeschill. — Etude clinique et bactériol. de la stomatite ulcéreuse. *Jahr. f. kinderheilk.*, 1898, Bd. 48.

Bourges. — Les angines diphtéroïdes de la syphilis. *Gazette hebdom. de méd. et de chirur.*, avril 1892, p. 171.

Auché. — *Gazette hebdomad. des sciences médicales de Bordeaux*, novembre 1903.

Carnot et Fournier (L.). — Sur un cas d'angine de Vincent. *C. R. de Soc. Biol.*, le 9 février 1901.

Chavigny. — Angine de Vincent. *Indépendance médicale*, le 6 février 1901.

Chompret (J.). — Pathogénie générale des affections buccales. *Archives générales de médecine*, 24 mars 1903, p. 705.

Costa (S.). — Sur la contagion de l'angine de Vincent. *Presse médicale*, n° 100, 1903, p. 862.

Costard (Gabrielle). — De l'amygdalite ulcéro-membraneuse à bacilles fusiformes et à spirilles ou maladie de Vincent. Thèse de Paris, 1900, n° 406.

Deguy et Bonnus. — Angine de Vincent. *Journal de praticiens*, n° 20, 1900.

Deguy et Guillaumin. — *Traité de microscopie clinique*, 1906, Paris, Masson, édit.

Dopter (R.) (de Vienne). — Ueber spirillum pyogenes Mezinescu. *Centralbl. f. Bakter. I, Orig.*, t. XXXVIII, le 25 janvier 1905, pp. 15-19.

Dopter. — Notes sur la contagion de l'angine et de la stomatite de Vincent.

De Stoecklin. — Contribution à l'étude des angines ulcéro-membraneuses. *Centralbl. f. Bakt. u. Parasit.*, 4 novembre 1898.

Eichmeyer (W.). — Ueber angina ulcero-membranosa Planti und stomatitis ulcerosa. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, t. XII, p. 65, 1904 avec une remarque de M. H. Vincent.

Fontoynont et Jourdran (E.). — L'ulcère malgache (ulcère phagédénique des pays chauds) et son traitement. *Presse médicale*, 1905, n° 4.

Freyche. — Etude clinique et bactériologique sur l'angine diphtéroïde et ulcéreuse à bacille fusiforme et spirille de Vincent. Thèse de Toulouse, 1898.

Gallois (P.) et Courcoux. — Présence du bacille de Lœffler dans certains cas d'angine ulcéreuse de Vincent. Société méd. hôp. 29 mai 1903.

Gilbert et Lippmann. — Le microbisme salivaire normal. *C. R. Soc. Biol.*, 20 février 1904.

Grasiot (Jean). — De quelques formes de stomatite chez les nouveaun-nés et de la forme nécrosante en particulier. Thèse de Paris, 1903, n° 32.

Grenet (H.). — Sur la nature de la stomatite et de l'angine ulcéreuse. *C. R. Soc. Biologie*, 25 juin 1904.

Guillemot (L.). — Recherches sur la gangrène pulmonaire. Thèse de Paris, 1899.

Guillemot (J.), Hallé (J.) et Rist (E.). — Recherches bactériologiques et expérimentales sur les pleurésies putrides. *Archives de méd. expérimentale*, sept. et nov. 1904.

Jurgens. — Stomatite gonorrhéique et bacille fusiforme. *Berlin, Klin. Woch.*, 1905.

KELSCH. — Sur la stomatite ulcéro-membraneuse. Académie de médecine de Paris, 19 juillet 1902.

LECOARRET. — Contribution à l'étude de l'amygdalite ulcéreuse. *Revue hebdomadaire de laryngologie, d'otologie et de rhinologie de Moure*, 11 mars 1899.

LE DANTEC. — Dysenterie spirillaire. *C. R. Soc. Biol.*, 5 mai 1903, pp. 617-618.

LEMOINE. — Angine ulcéro-membraneuse à bacille fusiforme et à spirille. Soc. méd. hôp., mars 1898.

LESIEUR (Louis). — Recherches sur la stomatite ulcéro-membraneuse, l'angine ulcéro-membraneuse à bacille fusiforme et spirilles, et leur analogie. Thèse de Paris, 1900, nº 221.

LETULLE. — Angine de Vincent. *Presse médicale*, 1900, nº 107, p. 411.

MARFAN. — Diagnostic de l'angine diphtérique et des angines aiguës. *Gazette des hôpitaux*, nº 34, 1903.

— Leçons cliniques sur la diphtérie, 1905.

MEZINESCU (D.) (de Bucarest). — Ueber ein Eiterspirillum. *Centralbl. f. Bakter. I., Orig.*, t. XXXV, nº 2, nov. 1903.

MONIER (Léon). — Contribution à l'étude pathogénique des infections dentaires, Thèse de Paris, 1904.

NICLOT et MAROTTE. — Angine et la stomatite à bacille fusiforme et à spirille. *Revue de médecine*, avril 1901, pp. 319-352.

NICOLLE. — Angine ulcéro-membraneuse à bacille fusiforme et à spirille. *Archives provinciales de médecine*, avril 1899.

QUEYRAT. — Angine de Vincent simulant un chancre syphilitique. Soc. méd. hôp., 13 janvier 1905.

— Balano-posthite pustulo-ulcéreuse avec symbiose fuso-spirillaire déterminée par l'inoculation d'une stomatite ulcéro-membraneuse. Soc. méd. hôp., 3 février 1905.

RISPAL. — Angine diphtéroïde à bacille fusiforme et spirille. Soc. de médecine de Toulouse, 11 nov. 1898.

RAOULT et THIRY. — Des amygdalites ulcéro-membraneuses chancriformes avec spirille et bacille fusiforme de Vincent, Congrès de Laryngologie, mai 1898.

ROYSTER. — Ulcération de l'amygdale à bacille de Vincent. *Archiv. of Pediatr.*, avril, nº 9, 1903.

SACQUEPÉE. — Cinq cas d'angine à spirilles et bacilles fusiformes. Soc. méd. hôp., 1899.

UFFENHEIMER. — Contribution à l'étude clinique et bactériologique de l'angine ulcéro-membraneuse ou angine de Vincent. *München. medic. Woch.*, nº 27, 28 juillet 1904.

Veillon. — Recherches sur l'étiologie et la pathogénie des angines aiguës non diphtériques. Thèse de Paris, 1894, nº 415.
— Les microbes anaérobies en pathologie, 8e congrès international de médecine. Paris, 1900. Section de médecine infantile.
Vincent (H.). — Recherches bactériologiques sur la pourriture d'hôpital. *Annales de l'Institut Pasteur de Paris*, 1896, pp. 448-510.
— Angines à bacilles fusiformes. *A. I. Pasteur*, 1899, p. 609.
— Nouvelles recherches sur l'angine diphtéroïde à bacilles fusiformes. Soc. méd. hôp., janvier 1899, p. 43.
— De la fréquence de l'angine à spirilles et à bacille fusiformes. *Presse médicale*, nº 25, 1905, p. 193.
— Cas prolongé d'angine à bacille fusiforme. Considération sur la bactériologie, 1er février 1901. Soc. méd. hôp.
— Sur la culture et l'inoculation du bacille fusiforme. *C. R. Soc. Biol.*, 23 mars 1901.
— Syphilis et bacille fusiforme. *Presse méd.*, nº 44, 1901.
— Sur un cas de contagion de l'angine à bacille fusiforme et spirille. Soc. méd. hôp., 2 mai 1902.
— Etiologie de la stomatite ulcéro-membraneuse primitive. *C. R. Soc. Biol.*, 20 février 1904.
— A propos de l'angine à bacille fusiforme. Question de priorité. *C. R. Soc. Biol.*, 18 et 25 nov. 1904.
— Recherches sur les balanites. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1904.
— Sur la propriété pyogène du bacille fusiforme. *C. R. Soc. Biol.*, 6 mars 1905.
— Non identité du bacille fusiforme et du spirillum sputigenum. *C. R. Soc. Biol.*, 18 mars 1905.
— La symbiose fuso-spirillaire. Ses diverses déterminations pathologiques, *Annales de Dermatol. et de Syphiligr.*, mai 1905.
— Etiologie de stomatite secondaire. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1905.
Verneuil et Clado. — Abcès spirillaire. *C. R. Académie des sciences*, 1899, t. CVIII, p. 278.
Veszpremi (D.) (de Kolozsvár). — Kultur und Tierversüche mit dem Bacillus fusiformis und dem Spirillum. *Centralbl. f. Bakter., I., Orig.*, t. XXXVIII, 18 février 1905, pp. 136-137.

CHAPITRE III

Bayet. — Le spirochète pâle dans l'organisme d'un nouveau-né exempt de symptômes d'hérédo-syphilis, mais issu d'une mère syphilitique. *Presse médicale belge*, 15 juillet 1905.

Bandi (Ivo) et Simonelli (Fr.). — Ueber die Anwesenheit der spirochaete pallida in secundær sypgilistischen Manifestationen und über die zu ihrem Nacweis angewendeten Færbungsmethoden (Présence du spirochète pallida dans les lésions syphilitiques secondaires avec remarques sur la méthode de coloration propre à le déceler). *München. medic. Woch.*, 29 août 1905, p 1668.

— Ueber das Vorhandensein die spirochaete pallida im Blute und in den sekundæren Erscheinungen der Syphiliskranken (Sur la présence du spirochète pallida dans le sang et dans les lésions secondaires des syphilitiques). *Centralbl. für Bakter., I., Orig.*, t. XL, 27 nov. 1905, pp. 68-69.

Bertarelli (E.), Volpino (G.) et Bovero (R.). — Richerch. sulla spirochaete pallida Schaudinn nella sifilide. *Rivista d'Ig., et sant.* publ. anno XVI, n° 18, le 16 août 1905, pr. 561-572.

Babes (J.) et Panca. — Ueber pathologische Veræn derungen und spirochaete pallida bei congenitaler syphilis. *Berlin, Klin. Woch.*, 10 juillet 1905, pp. 865-869.

Blanchard (Raphaël). — Spirilles, spirochètes et autres microorganismes à corps spiralé. *Semaine médic.*, n° 1, 3 janvier 1906.

Bodin (E.) (de Rennes). — Le spirochète pallida dans les lésions syphilitiques. Société française de dermatologie et de syphiligraphie, le 8 décembre 1905.

Bouloff (A.) (de Marbourg). — Die spirochaete vaccinae. *Berlin, Klin. Woch.*, 4 septembre 1905, pp 1142-1144.

Braundweiner (Alfred). — Opothérapie de la syphilis. *Wien. Klin. Woch.*, n° 45, 1905, p. 1175.

Burnet (Etienne). — Le spirochète de la syphilis (spirochaete pallida Schaudinn. Morphologie et classification. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, t. VI, n° 11, novembre 1905, pp. 833-846.

Burnet (E.) et Vincent (C.). — Présence du spirochète pallida sur les coupes d'un chancre syphilitique jeune, décelée par la méthode au nitrate d'argent, *C. R. de la Société de Biologie*, le 18 novembre 1905.

Buschke (A.) et Fischer (W.) (hôpital urban. Berlin). — Ueber das Vorkommen von spirochæten in organen eines syphilitischen Kindes (Présence de spirochètes dans les organes d'un enfant syphilitique). *Deutsche mediz. Woch.*, 18 mai 1905, pp. 791-792. *Ibid.*, 25 mai, p. 837.

Brœnnum (A.) et von Ellermann (de Copenhagen). — Spirochaete pallida im dem innerem organen bei Syphilis hereditæria. *Deutsche medic. Woch.*, 2 novembre 1905, pp. 1757-1758.

Courad Siebert (Clin. dermat. Breslau). — Ueber die spirochaete pallida. *Deutsche medic. Woch.*, 12 octobre 1905, pp. 1642-1644.

Dudgeon (Léonard). — The staining reactions of the spirochaete pallida found in syphilitic lesions. *Lancet*, 19 août 1905, p. 523.

Davidsohn (G.). — Le violet de cresyl comme moyen de coloration du spirochaete pallida. *Berliner Klin. Woch*, le 31 juillet 1905.

Elizalde (E.) de et Wernicke (R.). — Sobre la presencia del spirochaete pallida en las lesiones sifilicas. *La Semena Medica*, Buenos-Ayres, 24 août 1905.

Flugel Karl (Francfort-sur-Mein). — Weitere spirochaeten befunde bei syphilis. *Deutsche medic. Woch.*, 2 nov. 1905, pp. 1755-1757.

Grouven (C.) et Fabry (H.) (Clin univers. Boun). Spirochæten bei syphilis. *Deutsch. medic. Woch.*, 14 septembre 1905, pp. 1469-1470.

Guido-Nigris (Clin. infant. univers. Gratz). — Spirochaete pallida und refringens neben einander im Blute bei hereditæren Lues. *Deutsche medic. Woch.*, 7 septembre 1905, pp. 1431-1432.

Frankel (C). — Ueber das Vorkommen des spirochaete pallida bei syphilis. *Munch. med. Woch.*, t. LII, 25 juin 1905, p. 1129.

Heixheimer (H.) et Huber (H.) (Francfort-sur-Mein). — Ueber Darstellungsweise und Befund der bei Lues Vorkommenden spirochaete pallida. *Deutsche medic. Woch.*, n° 26, pp. 1023-1026.

Hoffmann (E.) (Berlin). — Ueber des Vorkommen von spirochaeten in ulcerierten Carcinomen. *Berliner Klin. Woch.*, 10 juillet 1905, p. 880.

— Ueber die spirochaete pallida. *Deutsche medic. Woch.*, 28 octobre 1905, pp. 1710-1713.

Jacquet et Sevin (de Leipzig). — Recherches (infructueuses) du spirochète de Schaudinn dans certains produits tertiaires. Soc. méd. hôp., 1905, 19 mai.

Kraus (R.). — Ueber die pathologische Bedentung des spirochaete pallida. *Gesellschaft der Bezert in Wien*, 26 mai 1905 ; *Wiensr Klin. Woch.*, n° 22, 1905.

Kraus (R.) et Prantschoff (A.).—Ueber das konstante Vorkommen der spirochæte pallida in syphilist. gewebe bei Menschen und Affen. *Wiener Klin. Woch.*, t. XVIII, 13 juillet 1905, p. 752 ; 3 août, p. 822; 14 septembre, p. 941.

Kiolemenoglou et von Cube. — *München. medic. Woch.*, t. LII, 4 juillet 1905 p. 1275.

Klingmuller et Baermann. — Action du virus syphilitique. *Deutsche medic. Woch.*, juin 1904.

Krzysztalowicz (Fr.) et Michel Siedecki. — Spirochète pallida Schaudinn dans les lésions syphilitiques. *Przegled lekarski*, n° 31, 1905, p. 497, fig. *in* texte.

Launois et Loederich. — Association de spirochète de Schaudinn et

de bacille fusiforme de Vincent dans un chancre syphilitique. Soc. méd. hôp., le 30 juin 1905.

Levaditi (C.) — Syphilis congénitale et spirochète pallida Schaudinn. *Presse médicale*, n° 43, 31 mai 1905.

— Syphilis congénitale et spirochète pallida Schaudinn. Société anatomique, 19 mai 19 mai 1905.

— Nobecourt et Darré. — Syphilis congénitale et le spirochète pallida Schaudinn. *C. R. Soc. Biol.*, 17 juin 1905.

— et Petresco (G.-Z.). — Passage du spirochète pallida dans le liquide du vésicatoire. *Presse médicale*, n° 78, 1905, pp. 617-618.

Levaditi et Manouelian. — Spirochète pallida dans les coupes de lésions primaires et secondaires de la syphilis de l'homme et du singe. *C. R. Soc. Biolog.*, 25 novembre 1905.

Levaditi. — Sur la coloration du spirochète pallida Schaudinn dans les coupes. *C. R. Soc. Biol.*, 21 octobre 1905, t. LIX, p. 326.

— et Sauvage. — Sur un cas de syphilis héréditaire tardive, avec présence de spirochète pallida dans les viscères. *C. R. Soc. Biol.*, 28 octobre 1905, p. 344.

Levaditi. — L'histologie pathologique et l'hérédo-syphilis dans ses rapports avec le spirochète pallida Schaudinn. *C. R. Soc. Biol.*, 28 octobre 1905, p. 342.

— et Salmon (Paul). — Localisation du spirochète pallida dans un cas de syphilis héréditaire. *C. R. Soc. Biol.*, 18 novembre 1905, p. 465.

Lipschutz (B.) (de Vienne). — Untersuchungen über die spirochaete pallida Schaudinn. *Deutsche medic. Woch.*, 16 novembre 1905, pp. 1832-1836.

Mendoza (A.). — Sobre la existencia del spirochaete pallida en la syphilis. *Boletin del instituto de suroterapia*, 30 septembre 1905, Madrid.

Menetrier et Ribadeau-Dumas. — Recherches du spirochète pallida chez un nouveau-né. Soc. méd. hôp., 29 décembre 1905.

Metchnikoff et Roux. — Recherches microbiologiques sur la syphilis. Académie de médecine, 16 mai 1905.

Metchnikoff. — Sur la syphilis expérimentale. Conférence faite à la Société de l'internat le 25 mai 1905 et reproduite dans le *Bulletin de l'Inst. Pasteur de Paris*, nos 12 et 13, 1905, pp. 489-497 et 537-546.

Metchnikoff et Roux. — Etude expérimentale de la syphilis. *Annales de l'Inst. Pasteur*, n° 11, 1905, pp. 673-698.

Milian. — Spirochète de Schaudinn. Soc. anat. de Paris, le 16 juin 1905.

Mulzer (P.) (Clin. univ. Berlin). — Ueber das Vorkommen von spiro-

chaeten bei syphilistischen und anderen krankheitsprodukten. Berlin, *Klin. Woch.*, 4 septembre 1905, pp. 1144-1149.

Noeggerath (C.-T.) et Staehelin — Zum Nachweisder spiroch pallida im Blut syphilistischer. *Münch. medic. Woch.*, 1er août 1905, p. 1481.

Natan-Larrier (L.) et Bergeron (A.). — Du spirochète pallida dans le sang de syphilitique. *Presse méd.*, n° 3, 1906.

Oppenheim (M.) et Otto Sachs. — Ueber spirochæten befunde in syphilistischen und anderen krankheitsprodukten. *Win. Klin. Woch.*, t. XVIII, 9 nov. 1905, p. 1177.

— Eine einfache und schnelle Methode zur deutlichen Darstellung der spiroch. pallida. *Deutsch. medic. Woch.*, 20 juillet 1905.

Paranhos (U.) (Instit. Pasteur de Sâo-Paolo). — Remarques sur l'étude expérimentale de la syphilis, *Revue méd. de Sâo Paolo*, n° 18, 30 septembre 1905, p. 384.

Plœger (H.). — Die spirochaeten bei syphilis. *München. medic. Woch.*, 18 juillet 1905, p. 1378.

Proca (G.) et Vasilesen. — Sur la coloration du spirochète pallida. *C. R. Soc. Biol.*, 24 juin 1905, p. 1044.

Pirokowski. — Inoculation de la syphilis au cheval. *Berlin, Klin Woch.*, 1904.

Queyrat, Levaditi et Feuillé. — Constatation du spirochète de Schaudinn dans le foie et la rate d'un fœtus macéré. Société française de dermatologie et syphiligraphie, 8 décembre 1905.

Queyrat et Joltrain. — Spirochæte de Schaudinn dans les chancres syphilitiques. Soc. méd. hôp., le 23 juin 1905.

Raubitschek (H.). — Uber einen Fund von spiroch. pallida im kreisenden Blut. *Wien. klin. Woch.*, t. XVIII, 18 juillet 1905, p. 752.

Reischauer (Instit. hyg. Iéna). — Ein weiterer spirochaeten befunde bei hereditæren Lues. *Deutsche medic. Woch.*, 24 août 1905, pp. 1350-1351.

Reitmann. — Coloration du spirochète pallida. *Deutsche medic. Woch.*, n° 25, 1905, p. 997.

Richard (G.-M.-O.) et Lawrence-Hunt. — A note on the occurrence of a spirillum in the blood of patients suffering from secondary syphilis. *Lancet*, le 30 septembre 1905, p. 962.

Rille. — Ueber spirochæten befunde bei syphilis. *Münch. medic. Woch.*, 18 juillet 1905, p. 1377.

Rille et Vockerodt. — Weitere spirochaeten befunde bei syphilis. *Münch. medic. Woch.*, 22 août 1905, p. 1620.

Salmon (P.). — Début du syphilome initial. *C. R. Soc. Biolog.*, 13 juillet 1905.

— Influence du temps sur la résistance du virus syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, 29 octobre 1905.

Salmon et Macé. — Quelques considérations sur le spirochète de la syphilis et la syphilis des nouveau-nés. *C. R. Soc. Obstétrique de Paris*, 16 novembre 1905.

Schaudinn (F.) et Hoffmann (E.) (Berlin). — Ueber spirochaeten befunde in Lymphdrüsensaft syphilistischer. *Deutsch. med. Woch.*, 4 mai 1905, p. 711-714.

— Vorlaüfiger Bericht über des Vorkommen von spirochaeten in syphilistischen krankheitsprodukten und bei Papillomen. *Arb. a. d. kais. gesundheitsampte*, t. XXII, f. 2, 1903, p. 527.

— Ueber spirochaete pallida bei syphilis und die Unterschiede dieser forma gegen über auderen Arten dieser gakung. *Berl. klin. Woch.*, le 29 mai 1905, pp. 673-675.

Schaudinn (F.). — Zur Kenntnis der spirochaete pallida. *Deutsche medic. Woch.*, 19 octobre 1905, pp. 1665-1667.

Scholtz (W.) (Kœnigsberg). — Ueber das spirochaetennachweis bei syphilis. *Deutsch. medic. Woch.*, 14 septembre 1905, pp. 1467-1468.

Sobernheim et Tomasczewski. — Ueber spirochaete pallida. *Münch. medic. Woch.*, 26 septembre 1905, p. 1857.

Souza (De) et Gilberto Pereira (Oporto). — Ueber das Vorkommen von spirochaete pallida bei acquierter und congenitaler syphilis. *Berlin. klin. Woch.*, 30 octobre 1905, pp. 1385-1386.

Spitzer-Ludwig. — Ueber spirochæten befunde im syphilistischen gewebe. *Wien. klin. Woch.*, t. XVIII, 3 août 1905, p. 822.

Thibierge (G.) et Ravaut (P.). — La syphilis expérimentale. *Annales de dermatol. et de syph.*, juillet 1905.

Tchlenoff (A.) (Moscou). — Spirochète pallida. Note préliminaire. *Roussky Vrabeh*, 18 juin 1905, pp. 769-770.

Veillon et Girard. — Spirochète dans les taches de roséole syphilitique. *C. R. Soc. Biol.*, 23 décembre 1905.

Vuillemin (P.) (Nancy). — Sur la dénomination de l'agent présumé de la syphilis. *C. R. Acad. Sciences*, t. CXL, 5 juin 1905, pp. 1567-1568.

Weency (Mc.). — Spirochète in syphilis. *Brit. med. Journ.*, 18 juin 1905, p. 1262.

Zabolotny (D.-K.) (Institut. méd. expérim. de Saint-Pétersbourg). — Les spirochètes dans la syphilis. *Roussky Wratch*, 11 juin 1905, pp. 741-742.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 1

INTRODUCTION 5

CHAPITRE Ier. — *Le spirochète de la fièvre récurrente* 7

Méthode de coloration 14

CHAPITRE II. — *Le spirochète dans les affections ulcéro-membraneuses bucco-pharyngées* 23

Angine ulcéro-membraneuse 28

Stomatite ulcéro-membraneuse 31

Balano-posthite pustulo-ulcéreuse et érosive . . . 34

Dysenterie à spirochètes 34

Planche 38

CHAPITRE III. — *Le spirochète de la syphilis* 39

Méthode de coloration 49

OBSERVATIONS 53

CONCLUSIONS 59

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE 61

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE G. JACQUES, PARIS.